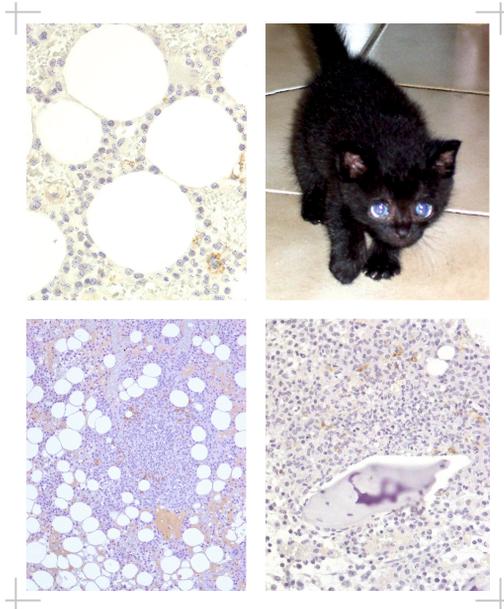


Histologische Untersuchung des Knochenmarks und immunhistologischer Nachweis von Interleukin-6 bei Katzen mit Feliner Infektiöser Peritonitis (FIP)

Sabrina Schröder



Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Grades eines

Dr. med. vet.

beim Fachbereich Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Die rechtliche Verantwortung für den gesamten Inhalt dieses Buches liegt ausschließlich bei den Autoren dieses Werkes.

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

1. Auflage 2016

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 Authors or the Publisher.

1st Edition 2016

© 2016 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

www.doktorverlag.de

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

Betreuer: Prof. Dr. M. Reinacher

Histologische Untersuchung des Knochenmarks und immunhistologischer Nachweis von Interleukin-6 bei 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

Sabrina Schröder

Tierärztin aus Bad Homburg v.d.H.

Gießen 2016

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

Dekan: Prof. Dr. Dr. h.c. M. Kramer

Gutachter: Prof. Dr. M. Reinacher

Prof. Dr. J. Roth

Tag der Disputation: 01.07.2016

Meiner Familie
und
in memoriam
meiner Mama

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, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der "Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis" niedergelegt sind, eingehalten.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung.....	1
2 Literaturübersicht.....	4
2.1 Knochenmark.....	4
2.1.1 Allgemeines.....	4
2.1.2 Aufbau und Funktion.....	4
2.1.3 Beurteilung des Knochenmarks.....	6
2.1.3.1 Zytologische Präparate.....	7
2.1.3.2 Histologische Untersuchung.....	7
2.1.3.2.1 Probenmaterial.....	8
2.1.3.2.2 Fixierung.....	10
2.1.3.2.3 Entkalkung.....	11
2.1.4 Befunde im Knochenmark.....	12
2.2 Feline infektiöse Peritonitis (FIP).....	17
2.2.1 Allgemeines und Geschichte.....	17
2.2.2 Ätiologie.....	17
2.2.2.1 Coronaviren.....	17
2.2.2.2 Feline Coronaviren.....	19
2.2.3 Epizootiologie.....	21
2.2.4 Pathogenese.....	24
2.2.5 Krankheitsbild und Diagnostik.....	28
2.2.6 Therapie und Prophylaxe.....	30
2.2.7 Pathomorphologische und -histologische Veränderungen.....	31
2.2.7.1 Veränderungen des lymphatischen Gewebes.....	34
2.2.7.2 Veränderungen des Knochenmarks.....	35

Inhaltsverzeichnis

2.3 Zytokine	36
2.3.1 Allgemeines	36
2.3.1.1 Bedeutung der Zytokine bei Krankheitsprozessen	37
2.3.2 Interleukin-6	39
2.3.2.1 Allgemeines	39
2.3.3 Rolle der Zytokine in der Pathogenese der FIP	42
3 Material und Methoden	48
3.1 Untersuchungsmaterial	48
3.2 Signalement, Vorbericht und Diagnosen	49
3.3 Bearbeitung der Proben für die histologische und immunhistologische Untersuchung	49
3.3.1 Entkalkung mit EDTA	50
3.4 Immunhistologie	51
3.4.1 Seren	51
3.4.2 Antiseren	52
3.4.2.1 Primärantikörper	52
3.4.2.2 Sekundärantikörper	53
3.4.2.3 Tertiärantikörper und Detektionssysteme	53
3.4.2.4 Antigendemaskierung	54
3.4.3 Immunhistologischer Nachweis von felinem IL-6	54
3.4.4 Immunhistologischer Nachweis von FCoV-Antigen	56
3.4.5 Sukzessive Doppeldarstellung von IL-6- und FCoV-Antigen	57
3.4.6 Simultane Doppeldarstellung von IL-6- und FCoV-Antigen mit Neufuchsin	58
3.4.7 Immunhistologische Kontrollen	59
3.4.8 Beurteilung der Immunhistologie	59
3.5 Histologische und immunhistologische Auswertung	60

Inhaltsverzeichnis

3.6 Statistische Auswertung.....	63
4 Ergebnisse.....	65
4.1 Geschlecht, Alter, Rasse.....	65
4.1.1 Geschlecht	65
4.1.2 Alter	66
4.1.3 Rasse	67
4.2 FIP-Form.....	68
4.3 Ergebnisse der histologischen und immunhistologischen Untersuchung.....	70
4.3.1 Ergebnisse der semiquantitativen Analyse	74
4.3.2 Ergebnisse der morphometrischen Analyse	79
4.3.3 Ergebnisse der immunhistologischen Untersuchung.....	88
5 Diskussion	96
5.1 Knochenmark.....	98
5.1.1 Beprobung und Bearbeitung des Untersuchungsmaterials	98
5.1.2 Entkalkung.....	100
5.1.3 Untersuchung des Knochenmarks.....	101
5.2 Feline infektiöse Peritonitis	103
5.2.1 Bedeutung von Alter, Rasse und Geschlecht bei der Erkrankung	103
5.2.2 Bedeutung der FIP-Form.....	104
5.2.3 Veränderungen des Knochenmarks	105
5.2.3.1 Vorkommen FIP-spezifischer Veränderungen im Knochenmark.....	105
5.2.3.2 Weitere Veränderungen des Knochenmarks	107
5.3 Zytokine	115
5.3.1 Bedeutung des Einflusses von Interleukin-6 im Rahmen der FIP- Veränderungen.....	116
5.3.2 Bedeutung des Einflusses von Interleukin-6 auf das Knochenmark.....	117
6 Zusammenfassung	119

Inhaltsverzeichnis

7 Summary	121
8 Literaturverzeichnis	123
9 Anhang	142
9.1 Tabellen	142
9.2 Lösungen und Puffer	180
9.3 Bezugsquellen für Chemikalien, Seren, Antiseren	182
9.4 Bezugsquellen für Geräte und Gebrauchsmaterialien	184
10 Abkürzungsverzeichnis	186

1 Einleitung

Die feline infektiöse Peritonitis (FIP) ist eine der häufigsten, meist tödlich verlaufenden Infektionserkrankungen der Hauskatze, aber auch anderer Katzenartigen, welche durch das feline Coronavirus (FCoV) ausgelöst wird. Obwohl die Erstbeschreibung der weit verbreiteten Katzeninfektion mehr als vierzig Jahre zurückliegt, stehen weder eine erfolgversprechende Impfung noch eine Therapie der Erkrankung zur Verfügung. Auch die Pathogenese ist noch nicht vollständig geklärt (Hartmann, 2005; Kipar und Meli, 2014; Pedersen, 2009).

Bei der FIP handelt es sich um eine immunmedierte Erkrankung, bei der viele Faktoren die Entstehung und Entwicklung beeinflussen. Dazu werden das Virus als auslösendes Agens, das Immunsystem der einzelnen Katze, aber auch eine Reihe an Umweltfaktoren, die die Gesamtsituation des betroffenen Tieres modulieren, gezählt (Addie et al., 2009; Foley et al., 1997b; Hartmann, 2005; Kipar und Meli, 2014; Pedersen, 2009).

Dem Immunsystem wird dabei eine wichtige Rolle zugeschrieben, weshalb dem lymphatischen Gewebe, auch in vorhergehenden Untersuchungen, besondere Aufmerksamkeit gewidmet wurde. Informationen liegen vor allem über die Veränderungen von Lymphknoten, Milz und Thymus vor (Euler, 2005; Kipar et al., 2001).

Obwohl es sich beim Knochenmark um einen wichtigen Bestandteil des Immunsystems und eine bedeutende Quelle von Entzündungszellen handelt, wurde es in den verschiedenen Untersuchungen, verglichen mit den anderen untersuchten lymphatischen Organen, nur vereinzelt genauer betrachtet (Kipar, 2003).

Auch Beschreibungen über FIP-typische Veränderungen im Knochenmark sind Raritäten (Breuer et al., 1998; Hayashi et al., 1980; Weiss et al., 1980).

Ziel dieser Arbeit war es deshalb, die Veränderungen des Knochenmarks bei FIP-Katzen genauer darzustellen und auf das Vorkommen FIP-typischer Veränderungen zu untersuchen. Außerdem sollten die erhobenen Befunde mit Knochenmarks-

Veränderungen bei Katzen mit verschiedenen anderen Erkrankungen verglichen werden.

Dazu wurden Knochenmarksproben verschiedener Katzensgruppen histologisch aufgearbeitet und sowohl semiquantitativ als auch morphometrisch analysiert. Dies ermöglichte einen Einblick, inwiefern spezifische und reaktive Veränderungen im Knochenmark bei FIP-Katzen vorkommen, insbesondere durch den Vergleich mit den Befunden der Katzen, die andere Todesursachen aufwiesen.

In der Pathogenese der FIP wird dem sehr komplexen Zytokinsystem und der Dysregulation der Zytokinausschüttung eine zentrale Rolle eingeräumt. Dabei sind vor allem die proinflammatorischen Zytokine, u. a. TNF, IL-1 und IL-6, von besonderem Interesse (Berg et al., 2005; Dean et al., 2003; Foley et al., 2003; Gelain et al., 2006; Giordano und Paltrinieri, 2009; Gunn-Moore et al., 1998a; Haagsmans et al., 1996; Herrmann, 2010; Kipar, 2003; Kipar und Meli, 2014; Kipar et al., 2006; Kiss et al., 2004; Liebner-Keller, 2010; Ohashi et al., 1989; Schijns et al., 1997; Takano et al., 2009; Takano et al., 2007a; Takano et al., 2007b).

Interleukin-6 wird im Rahmen verschiedenster Erkrankungen ein bedeutender Einfluss auf die Pathogenese zugestanden (Cronstein, 2007; Dienz und Rincon, 2009; Gu et al., 2008; Hirano et al., 1990; Mohr et al., 2009; Narazaki und Kishimoto, 1997a; Rose-John et al., 2006; Rummel et al., 2006; Scholz, 1996).

Die FIP betreffend wurde ein erhöhter Gehalt dieses Zytokins in Ergussflüssigkeit und im Plasma erkrankter Tiere festgestellt (Goitsuka et al., 1990).

In einer weiteren Arbeit konnten mononukleäre Peritonealzellen als aktivierte Makrophagen angesprochen werden, welche neben IL-1 und TNF auch IL-6 exprimierten (Kipar, 2003).

Daher lag die Vermutung nahe, dass eine erhöhte Expression von IL-6 auch in Entzündungszellen in Granulomen und um nekrotische Areale oder möglicherweise in umgebenden Gewebezellen vorliegt. Außerdem schien interessant, ob die Virusinfektion die Zytokinexpression direkt beeinflusst. Hierfür wurde in der vorliegenden Untersuchung versucht, Interleukin-6 immunhistologisch in den entzündlichen Läsionen nachzuweisen. Mittels Doppelmarkierung sollte festgestellt werden, ob die Virusinfektion einen Einfluss auf die IL-6-Expression der Virus vermehrenden Zelle aufweist.

Eine weitere Fragestellung war, ob Interleukin-6, welchem im Rahmen der FIP zumindest in Kombination mit TNF und IL-1 β eine systemische Wirkung auf das Knochenmark zugeschrieben wird (Kipar, 2003; Kipar und Meli, 2014; Kipar et al., 2006), dieses auch lokal beeinflusst. Aus diesem Grund wurde der immunhistologische IL-6-Nachweis auch am Knochenmark der verschiedenen Katzensgruppen durchgeführt und die Ergebnisse unter Berücksichtigung der histopathologischen Befunde interpretiert.

Diese Arbeit sollte durch die histologische Aufarbeitung des Knochenmarks einen Beitrag zur Charakterisierung der Knochenmarksveränderungen bei FIP und durch den Nachweis von IL-6 einen Erkenntnisfortschritt in der Pathogenese dieser immunmedierten Erkrankung leisten.

2 Literaturübersicht

2.1 Knochenmark

2.1.1 Allgemeines

Das Knochenmark ist eines der größten Organe des Körpers und das Hauptorgan des hämatopoetischen Systems. Außerdem spielt es eine entscheidende Rolle als primäres und sekundäres lymphatisches Organ. Damit ist es als Zielorgan im Rahmen von entzündlichen, toxischen und neoplastischen Prozessen von Interesse (Bloom und Lewis, 1990; Breuer et al., 1998; Elmore, 2006a; Kremer et al., 2005; Osmond, 1980; Reagan et al., 2011; Travlos, 2006a, b).

2.1.2 Aufbau und Funktion

Das Knochenmark liegt in den zentralen Hohlräumen des axialen Skeletts und der langen Röhrenknochen sowie in den spongiösen Anteilen der Knochen. Es besteht aus hämatopoetischen Inseln und Fettzellen, die zwischen Gefäßsinus liegen und in der Spongiosa zusätzlich in ein Netzwerk aus Knochenbälkchen eingebettet sind, und wird durch ein komplexes Gefäßsystem versorgt. Als Hauptorgan des hämatopoetischen Systems und primäres Lymphgewebe werden im Knochenmark Erythrozyten, Granulozyten, Monozyten sowie Thrombozyten und Lymphozyten gebildet (Petterino et al., 2003; Reagan et al., 2011; Sharkey und Hill, 2010; Travlos, 2006b; Valli, 2007a, b).

Die Hämatopoese findet in einer speziellen Mikroumgebung statt, in der Stammzellen erkannt und zurückgehalten werden. Dieses Mikroklima wird von retikulären Zellen, Endothelzellen, Makrophagen und Fettzellen gebildet, möglicherweise auch unter Einfluss der dem extrazellulären Knochenstroma anliegenden Zellen (u. a. Osteoklasten und -blasten) und der extrazellulären Matrix selbst. Spezifische und unspezifische humorale Faktoren regulieren Proliferation, Differenzierung und Reifung der Blutzellen, welche auch dem Einfluss des Ernährungs- und Entwicklungszustands sowie des Immunsystems unterliegen. So wirken sich entzündliche, proliferative und neoplastische Prozesse ebenso wie chemische

Substanzen, Medikamente und Gifte oder Schwermetalle auf die Blutzellbildung und -zusammensetzung aus (Barreda et al., 2004; Car, 2010; Johns und Christopher, 2012; Oostendorp, 2003; Petterino et al., 2003; Reagan et al., 2011; Travlos, 2006b; Valli, 2007a, b).

Die Bildung der einzelnen Zelllinien ist in verschiedenen Kompartimenten lokalisiert. Während die Erythropoese in sogenannten erythropoetischen Inseln stattfindet, gibt es keine deutliche Abgrenzung der Granulopoeseareale. Die Megakaryopoese erfolgt angrenzend an das Sinusendothel. Nach der Reifung werden die verschiedenen hämatopoetischen Zellen über die Blutsinus in den Blutstrom entlassen. Dieser Vorgang wird durch die hämatopoetische Mikroumgebung gesteuert. Die Freisetzung der Blutplättchen erfolgt aus den Zytoplasmafortsätzen der Megakaryozyten, welche die Sinuswand durchdringen (Johns und Christopher, 2012; Petterino et al., 2003; Sharkey und Hill, 2010; Travlos, 2006b; Valli, 2007a).

Bei der Hämatopoese handelt es sich um einen kontinuierlichen Prozess, der auf verschiedenen Ebenen abläuft. Die pluripotenten Stammzellen verbleiben im Knochenmark, erhalten den eigenen Zellpool durch „Selbsterneuerung“ und sind in der Lage, in Zellen aller Hauptzelllinien zu differenzieren. In Abhängigkeit von Bedarf, Mikroklima und Wachstumsfaktoren entwickeln sie sich zu multipotenten Stammzellen der myeloischen und erythroischen oder lymphatischen Linien (Car, 2010; Petterino et al., 2003; Travlos, 2006b; Valli, 2007a, b; Wierda, 1990). Diese können ihre Zahl nur noch eingeschränkt erhalten, sind aber in der Lage zu Vorläuferzellen zu reifen. Dabei handelt es sich bei den myeloischen und erythroischen Stammzellen um die multipotenten koloniebildenden Einheiten der Granulozyten, Erythrozyten, Monozyten und Megakaryozyten. Auf verschiedene Stimuli hin differenzieren sie in zelllinienspezifische Vorläuferzellen für Megakaryozyten, Erythrozyten, sowie eosinophile und basophile Granulozyten. Neutrophile Granulozyten und Monozyten entstehen aus einer gemeinsamen Vorläuferzelle (Car, 2010; Petterino et al., 2003; Sharkey und Hill, 2010; Travlos, 2006b; Valli, 2007a, b). Die Lymphopoese, vornehmlich die der B-Lymphozyten, findet ebenfalls in der Mikroumgebung des Knochenmarks statt (Osmond, 1980; Petterino et al., 2003; Sharkey und Hill, 2010; Travlos, 2006b; Valli, 2007a; Wierda, 1990). Die eigentliche Entwicklung der T-Lymphozyten geschieht im Thymus;

allerdings stammen die Stammzellen aus dem Knochenmark (Sharkey und Hill, 2010; Travlos, 2006b; Valli, 2007a).

Tierartig unterschiedlich kann man, insbesondere nach Immunisierung, follikelartige, lymphatische Aggregate, die überwiegend peripher lokalisiert sind, im Knochenmark finden. Scheinbar zufällig angeordnet können einzelne Lymphozyten und Antikörper produzierende Zellen beobachtet werden (Osmond, 1980; Rizzi et al., 2010; Travlos, 2006b).

2.1.3 Beurteilung des Knochenmarks

Für die Beurteilung des Knochenmarks wird ein mehrschichtiger Ansatz vorgeschlagen, welcher sich je nach Fragestellung aus einer Untersuchung des Blutes mit Gesamtzellzahl und Differentialblutbild kombiniert mit einer zytologischen Auswertung von Knochenmarksausstrichen und/oder der histologischen Beurteilung von Gewebeproben zusammensetzt (Bloom und Lewis, 1990; Elmore, 2006a; Gruner, 1912; Kremer et al., 2005; MacKenzie, 1990; Reagan et al., 2011; Travlos, 2006a, b; Weiss, 2006, 2008). Die Durchführung der Gesamtfemurauszählung und die Beurteilung von Zytozentrifugenpräparaten sowie die Durchflusszytometrie bieten weitere Untersuchungsmöglichkeiten (Brolio et al., 2012; Elmore, 2006a; Reagan et al., 2011; Travlos, 2006b). Seltener wird auf elektronenmikroskopische Verfahren oder in vitro und ex vivo Stammzellklonierungsassays zurückgegriffen (Bloom und Lewis, 1990; Brolio et al., 2012; Reagan et al., 2011). Feine Abweichungen der Mikroumgebung des Knochenmarks und Informationen zu Anzahl und Funktionalität der verschiedenen hämatopoetischen Vorläufer in vivo zum Zeitpunkt der Probenentnahme können durch Untersuchungen mittels dieser Knochenmarkszellkulturen festgestellt werden, welche überwiegend in der Hämatotoxikologie und Immunologie zum Einsatz kommen (Daniel et al., 1993; Deldar, 1990; Jensen, 1990; Linenberger et al., 1995; Reagan et al., 2011; Tanabe und Yamamoto, 2001; Wierda, 1990).

2.1.3.1 Zytologische Präparate

Für die zytologische Untersuchung können Ausstriche oder Abklatschpräparate sowie Feinnadelaspirate angefertigt werden. Eine große Rolle hinsichtlich der Qualität der Proben spielt neben der Präparation und der Lagerung auch die Zeit nach dem Tode, sofern postmortal Präparate hergestellt werden, zusätzlich die Materialdicke und damit auch die Färbezeit. Formalin beeinflusst die Färbequalität der Ausstriche negativ (Masserdotti, 2006; Reagan et al., 2011; Travlos, 2006b; Valli, 2007b).

Zytologische Präparate ermöglichen die morphologische Beurteilung der einzelnen Zelllinien, insbesondere der Stammzellen, der unreiferen Vorläuferzellen sowie der stromalen und lymphatischen Zellen, die in histologischen Präparaten kaum identifiziert werden können (Bloom und Lewis, 1990; Breuer et al., 1998; Elmore, 2006a; MacKenzie, 1990; Masserdotti, 2006; Petterino et al., 2003; Reagan et al., 2011; Travlos, 2006b). Entsprechend dem Differentialblutbild kann eine Differentialknochenmarkszahl ermittelt werden, wobei die Zelltypen und ihr Reifestadium ausgewertet und relative Prozentzahlen, das Verhältnis zwischen myeloischen und erythroischen Zellen (M:E-Verhältnis) und Reifungsindices ermittelt werden (Elmore, 2006a; Petterino et al., 2003; Reagan et al., 2011; Travlos, 2006b; Valli, 2007b). In sehr zellreichen Präparaten sind zum Teil auch Aussagen über die Anordnung der Zellen und damit auch zur Gewebearchitektur möglich (Masserdotti, 2006).

2.1.3.2 Histologische Untersuchung

Mittels histologischer Untersuchung ist eine Beurteilung der Knochenmarksstruktur, die Beurteilung der Zellularität, eine Schätzung des M:E-Verhältnisses, die Beurteilung der Zelllinien sowie eine Schätzung der Eisenspeicher möglich. Ferner können Befunde hinsichtlich vorliegender Entzündungen, Neoplasien, Pigmentablagerungen und Infektionserreger erhoben werden (Bloom und Lewis, 1990; Breuer et al., 1998; Elmore, 2006a; Gruner, 1912; MacKenzie, 1990; Petterino et al., 2003; Reagan et al., 2011; Travlos, 2006a, b).

Allgemein können an entkalkten, in Paraffin eingebetteten und mit Hämatoxylin und Eosin (H&E) gefärbten Schnitten die reiferen Stadien der erythroischen und

myeloischen Zellen, Adipozyten, Mastzellen und Megakaryozyten identifiziert werden (Reagan et al., 2011; Travlos, 2006b).

Erythroische Zellen sind kleine, in Gruppen organisierte Zellen mit einem runden, dichten und tief basophil gefärbten Zellkern sowie basophilem Zytoplasma, welches im Reifungsprozess eosinophiler wird. Die Granulozyten haben einen großen bohnenförmigen, weniger basophilen und etwas vesikulären Zellkern (Gruner, 1912; Travlos, 2006b; Valli, 2007a). Megakaryozyten sind recht einfach anhand ihrer Zellgröße und dem mehrfach lobulierten Nukleus zu erkennen (Travlos, 2006b; Valli, 2007a). Allerdings ist die Beurteilungsmöglichkeit der Stammzellen, der unreiferen Vorläuferzellen sowie der stromalen und lymphatischen Zellen sehr eingeschränkt (Elmore, 2006a; MacKenzie, 1990; Reagan et al., 2011; Travlos, 2006b).

Neben regelmäßigen krankheits- oder infektionsspezifischen Knochenmarksbefunden finden sich in der Mehrheit der Fälle lediglich reaktive Veränderungen, die physiologische Antworten des Knochenmarks auf hämatologische Veränderungen oder Läsionen im Körper darstellen (Breuer et al., 1998; Elmore, 2006a; Reagan et al., 2011).

Liegen Krankheiten mit spezifischen, diagnostisch eindeutigen, extramedullären Befunden vor, wie bei zahlreichen viralen Infektionen bei Hund und Katze, zum Beispiel mit dem feline infektiösen Peritonitisvirus (FIPV), dem feline und canine Parvovirus (FPV, CPV) und dem canine Staupevirus (CDV), oder wie bei manchen lymphohämatopoetischen Neoplasien (LHNs), bietet eine Untersuchung des Knochenmarks eine Erweiterung der bereits erhobenen Befunde. Im Gegensatz dazu kann eine solche Untersuchung bei Infektionskrankheiten ohne spezifische extramedulläre Befunde diagnostisch besonders relevant sein (Breuer et al., 1998).

2.1.3.2.1 Probenmaterial

Viele Variablen beeinflussen die Qualität der Knochenmarksschnitte und müssen bei der Probengewinnung und -verarbeitung berücksichtigt werden.

Die Probenentnahme sollte so schnell wie möglich nach Eintreten des Todes erfolgen, da sich, wie bei anderen Geweben auch, die Autolyse- und Fäulnisprozesse negativ auf die Probenqualität und damit die Ergebnisse auswirken

(Reagan et al., 2011; Travlos, 2006b). Zusätzlich ist das Knochenmark durch die postmortale Freisetzung enzymreicher Granula aus den Granulozyten und die schlechte oder langsamere Penetration der Fixiermedien durch die das Knochenmark umgebende Knochenschicht sehr anfällig für ebensolche Veränderungen. Insbesondere Megakaryozyten scheinen die ersten Zellen mit erkennbaren postmortalen Läsionen, wie Kernpyknose, zu sein (Gruner, 1912; MacKenzie, 1990; Reagan et al., 2011; Travlos, 2006a).

Veränderte Färbeeigenschaften, Schnittdicke und Schrumpfungartefakte sowie hitzebedingte Schäden bei Verwendung einer Säge zur Probengewinnung können weitere Schwierigkeiten hinsichtlich der Beurteilung von Knochenmarkspräparaten bereiten (MacKenzie, 1990; Reagan et al., 2011).

Viele Faktoren, wie Tierart, Rasse, Abstammung, Alter, Entwicklungsstatus und Geschlecht, beeinflussen den Zellgehalt und die Zusammensetzung des Knochenmarks. Abhängig davon ist die Lokalisation der Probenentnahme zu wählen, da zum Beispiel mit fortschreitendem Alter insbesondere die Markhöhlen der langen Röhrenknochen mit Fettgewebe, im Sinne eines Platzhaltergewebes, gefüllt werden, welches das hämatopoetisch aktive Gewebe verdrängt (Elmore, 2006a; Gruner, 1912; Petterino et al., 2003; Travlos, 2006b; Valli, 2007b; Varicak, 1938).

Zum Teil finden sich auch großflächige Fetteinlagerungen in Wirbelkörpern, insbesondere in den Schwanzwirbeln oder den Sternebrae des Brustbeins (Varicak, 1938). Eine Ausnahme ist bei Maus und Ratte sowie anderen Nagern zu finden, deren Erythrozyten eine kürzere Lebensdauer haben, weshalb sie eine relativ einheitliche Markzellularität aufweisen (MacKenzie, 1990; Petterino et al., 2003; Travlos, 2006b; Valli, 2007b).

Allerdings können auch rasse- und zuchtlinienabhängige Besonderheiten auftreten, die zu beachten sind. So fehlt beispielsweise unabhängig vom Alter aktives Knochenmark in der distalen Tibia der Fischer-Ratte (Travlos, 2006b).

Der ständige Auf- und Abbau des Knochenmarks, das sich neben den physiologischen Veränderungen des Körpers auch Krankheits- und Mangelzuständen anpasst, ist bei der Auswahl der Lokalisation für die Probenentnahme, genauso wie

bei der Beurteilung des Gewebes, zu beachten (Gruner, 1912; Reagan et al., 2011; Varicak, 1938).

Empfohlen werden daher Knochen mit überwiegend einheitlicher hämatopoetischer Aktivität, wie Femur, proximaler Humerus, Wirbel und Sternum. Allerdings sind die meisten Empfehlungen auf Toxizitätsstudien ausgerichtet und beziehen sich überwiegend auf kleinere Säugetiere wie Maus, Ratte und Hund. Vereinzelt finden sich aber auch Angaben für die üblichen Haus- und Nutztiere, wobei zumeist Beckenlokalisationen, Sternum, Rippe und Wirbel beschrieben sind (Deldar, 1990; Elmore, 2006a; MacKenzie, 1990; Reagan et al., 2011; Rizzi et al., 2010; Valli, 2007b; Varicak, 1938).

2.1.3.2.2 Fixierung

Fixierungsmedien stabilisieren das Gewebe, indem Proteine durch Quervernetzung gebunden werden. Allerdings kann diese Eigenschaft durch Denaturierung der Proteine die morphologische, zytochemische oder immunhistochemische Qualität der Probe nachteilig beeinflussen (Kremer et al., 2005; Reagan et al., 2011; Travlos, 2006b; Valli, 2007b).

Formalin (10 % neutral gepuffertes Formalin) ist das am häufigsten verwendete Fixans, da es leicht erhältlich und wenig kompliziert in der Handhabung ist sowie neben der normalen H&E-Färbung auch für Gefrierschnitte und die Beurteilung der Adipozyten geeignet ist. In der Immunhistologie kann es nach längerer Fixierungsdauer zu Verlust antigener Epitope und Veränderung der Tertiärstruktur von Proteinen kommen (Reagan et al., 2011; Travlos, 2006b).

Die oft empfohlenen Zenkers-Lösungen sind aufwendiger im Umgang und enthalten zum Teil Quecksilber. Es können sich feine Niederschläge bilden, die gegebenenfalls zu Artefakten bei der Anwendung von Sonderfärbungen führen können. Dafür eignen sie sich gut für immunhistologische Verfahren und weisen eine bessere Detailerkennbarkeit der Zellkerne nach Giemsa-Färbung auf.

Gewebe, das länger mit Bouinscher Lösung fixiert wird, wird brüchig, hart und färbt sich gelb. Der enthaltene Eisessig ermöglicht eine gleichzeitige, aber sehr langwierige Entkalkung. Allerdings werden morphologische Details nicht sehr gut erhalten (Travlos, 2006b).

2.1.3.2.3 Entkalkung

Ein Entkalkungsschritt ist für in Paraffin eingebettetes Knochengewebe, aber nicht für die Plastikeinbettung notwendig. Es gibt mehrere Entkalkungsmedien und -methoden. Insbesondere wenn Enzymreaktivität oder Antikörperbindungsstellen erhalten bleiben sollen, spielt die Art der Entkalkung eine entscheidende Rolle. Auch die Größe der Probe hat einen Einfluß auf die Schnittqualität nach Entkalkung (Lang, 2006; Travlos, 2006b).

Verschiedene organische und mineralische Säuren stehen zur Entkalkung zur Verfügung. Die Entkalkungsdauer bei Verwendung von starken Säuren ist kürzer, allerdings führen diese auch zu erheblicher Gewebszerstörung. Für Enzym- oder Immunreaktionen werden solche Entkalkungsmedien daher nicht empfohlen. Besser geeignet sind Chelatbildner, wie zum Beispiel Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA), oder schwache Säuren, welche langsamer entkalken, aber auch einen guten Morphologieerhalt gewährleisten (Lang, 2006; Reagan et al., 2011).

Da die Wirkung des EDTA pH-Wert-abhängig ist, kann mit einer Erhöhung des pH-Wertes der Entkalkungslösung der Entkalkungsprozess beschleunigt werden; allerdings kann ein stark basischer pH-Wert auch zur Gewebszerstörung mit folgendem Verlust der zytologischen sowie enzymatischen und immunhistologischen Eigenschaften führen (Kremer et al., 2005; Lang, 2006; Travlos, 2006b).

Ebenso wie ein zu hoher oder niedriger pH-Wert oder zu große Hitze, wirkt sich zu langes Belassen der Knochenmarksproben im Entkalkungsmedium negativ auf die Schnittqualität aus. Eine nicht ausreichende Entkalkung resultiert in schlecht bis kaum schneidbaren Proben (Travlos, 2006b).

Insgesamt verkürzt eine ausreichende Volumenmenge pro Gewebeprobe, bei Immersionstechniken eine leichte Bewegung der Flüssigkeit bei Raumtemperatur oder eine leichte Erwärmung der Lösung die Entkalkungsdauer. Alternativ gibt es Methoden, die Mikrowellen, Ultraschall oder Elektrolyse einsetzen, aber auch einen zum Teil erheblichen apparativen und methodischen Aufwand benötigen. Um den Entkalkungsendzeitpunkt zu bestimmen, ist bei entsprechender Einrichtung die Röntgenmethode Mittel der Wahl. Alternativ ist neben der chemischen Präzipitation auch die mechanische Überprüfung geeignet. Dabei sollte allerdings auf ein Biegen

oder Quetschen der Probe verzichtet und stattdessen die Schneidfähigkeit überprüft werden (Lang, 2006; Travlos, 2006b).

Für eine gute morphologische Detaillierbarkeit wird eine Schnittdicke von maximal drei Mikrometern empfohlen (Elmore, 2006a; Reagan et al., 2011; Travlos, 2006b). Im Rahmen der deutlich zeit-, arbeits- und kostenintensiveren Plastikeinbettung, die ohne Entkalkungsschritt auskommt und bei der weniger Prozessierungsartefakte entstehen, sind noch dünnere Schnitte möglich (Bloom und Lewis, 1990; Reagan et al., 2011; Travlos, 2006b).

Je nach Untersuchungsziel können die Knochenmarksschnitte mit H&E gefärbt, aber auch mit Spezialfärbungen wie der Romanowsky- bzw. der Giemsafärbung beurteilt werden (Elmore, 2006a; Reagan et al., 2011; Travlos, 2006b).

Auch enzymhistochemische und immunhistologische Nachweismethoden zur Bestimmung einzelner Zellpopulationen oder Diagnostik von Zelldyskrasien, myelodysplastischem und myeloproliferativem Syndrom, Leukämien und Tumormetastasen können eingesetzt werden.

Insbesondere um diese Befunde von reaktiven Veränderungen des Knochenmarks abzugrenzen und beim Nachweis von Krankheitsregern kann die Immunhistologie hilfreich sein (Kremer et al., 2005; Reagan et al., 2011).

2.1.4 Befunde im Knochenmark

Veränderungen der Zellularität werden als Abweichungen des Verhältnisses des hämatopoetischen Gewebes zum Fettgewebe augenscheinlich und nur deutlich veränderte M:E-Verhältnisse sind am histologischen Schnitt diagnostizierbar (Elmore, 2006a; MacKenzie, 1990; Reagan et al., 2011).

Die Erhöhung der Zellularität stellt eine Reaktion auf einen erhöhten Bedarf dar. Eine solche Hyperzellularität, Hyperplasie oder Proliferation hämatopoetischer Zellen ist eher für die verschiedenen erythroischen und myeloischen Zelllinien, Megakaryozyten und Mastzellen zu erkennen, da eine eindeutige Differenzierung der lymphatischen Zellen im H&E-gefärbten Präparat nicht möglich ist (Elmore, 2006a; Gruner, 1912; Reagan et al., 2011; Travlos, 2006a).

Eine Hyperzellularität wird histologisch ermittelt, indem das Verhältnis des Zellgehalts des Knochenmarks zum Fettgewebe, im Idealfall mit dem von

Kontrolltieren, verglichen wird. Sind alle Zelllinien betroffen, spricht man von Panhyperplasie. Sind einzelne Zelllinien hyperplastisch, erfolgt die Benennung entsprechend der betroffenen Zellart. In den meisten Fällen ist die Zellmorphologie unverändert, vereinzelt können aber atypische Zellen beobachtet werden. In Abhängigkeit der betroffenen Zelllinie kann es zu einer Verschiebung des M:E-Verhältnisses kommen. Allerdings ist dies, ebenso wie die Synchronizität der Reifung, besser am zytologischen Präparat zu bestimmen.

Eine erhöhte Erythropoese wird durch einen erhöhten Bedarf, zum Beispiel bei Anämien hervorgerufen, wobei ihr Ausmaß von Typ, Dauer und Ausprägung der Anämie sowie dem Alter des Tieres abhängt. Die Hyperplasie der myeloischen Zellen herrscht hingegen bei entzündlichen Prozessen vor. In Fällen erhöhten Verbrauchs oder anderweitiger Zerstörung von Thrombozyten kommt es zu einer Proliferation der Megakaryozyten. Außer beim Vorliegen eines Lymphosarkoms werden Veränderungen der lymphatischen Zellpopulationsdichte eher seltener identifiziert (Gruner, 1912; Reagan et al., 2011; Travlos, 2006a; Valli, 2007a).

Herabgesetzte Zellzahlen werden als Depletion der hämatopoetischen Zellen, Hypozellularität, Hypoplasie oder Atrophie bezeichnet und können in einzelnen, mehreren oder allen Zelllinien auftreten und ebenso wie die Hyperplasie zu einer Veränderung des M:E-Verhältnisses führen. Eine supprimierte Produktion der erythropoetischen Zellen wird im Zuge einer wenig- oder nicht-regenerativen Anämie oder auch als Folge chronischer Entzündungsprozesse, Neoplasien, Inanition und verschiedener hormoneller Störungen gefunden. Ein direkter selektiver viraler Effekt auf die frühen erythroischen Vorläufer wird im Rahmen der Infektion mit dem feline Leukämievirus Subtyp C (FeLV-C) vermutet, wodurch unter anderem das klinische Bild der „Pure Red Cell Hypoplasia (PRCH)“ entsteht (Testa et al., 1983).

Die Hypoplasie der myeloischen Zellen ist seltener zu beobachten, tritt aber vor allem nach Medikamentenapplikation oder Chemikalienkontakt auf, welche auch zu Thrombozytopenien führen können.

Einen sehr großen Einfluss auf die Reduktion aller hämatopoetischen Zellen und damit auf die Gesamtzellularität des Knochenmarks hat der Ernährungszustand. Inanition und herabgesetzte Futteraufnahme führen zunächst zu einer relativen Vermehrung des Knochenmarkfettgewebes, während das M:E-Verhältnis

unverändert erscheint (Gruner, 1912; Meierhenry, 1990; Reagan et al., 2011; Travlos, 2006a; Valli, 2007a, b).

Von Knochenmarksaplasie, aplastischer Anämie, aplastischer Panzytopenie oder auch (Pan)Myelophthase wird im Zusammenhang von sehr starken Zellreduktionen aller Zelllinien kombiniert mit einer Panzytopenie im Blut gesprochen. In solchen Fällen verbleibt lediglich Fettgewebe um die Knochenbälkchen und Gefäßsinus, inmitten welcher eingestreut Lymphozyten, Makrophagen, Plasmazellen und Mastzellen zu erkennen sind. Je nach Schweregrad können noch vereinzelte hämatopoetische Inseln festgestellt werden (Travlos, 2006a; Valli, 2007b; Wienbeck, 1938).

Starke Auszehrung wurde neben chronischer Niereninsuffizienz und der idiopathischen aplastischen Anämie als Ursache für das beinahe azelluläre Knochenmark von Katzen diskutiert, bei denen zum Teil bereits eine Kachexie diagnostiziert wurde. In derselben Untersuchung wurde eine Panhypoplasie des Knochenmarks auch in Zusammenhang mit einer Infektion mit dem feline Leukämievirus (FeLV) sowie mit einem langjährig mit Methimazol behandelten Hyperthyreoidismus gebracht (Weiss, 2006).

Bei adulten, vorwiegend weiblichen Ratten ist eine seltene spontane Atrophie des Knochenmarks beschrieben, die keine klinische Bedeutung zu haben scheint und sich durch fokale oder multifokale, gut abgegrenzte Areale mit reduzierter Hämatopoese, erhöhtem oder reduziertem Fettgewebe und prominentem retikulären Stroma auszeichnet. Eine Assoziation zu fokalen granulomatösen Entzündungen wird vermutet, da in einigen Fällen vermehrt Makrophagen auftreten (Travlos, 2006a).

Eine diffuse Atrophie wird hingegen bei alten, moribunden Ratten oder jungen Tieren diagnostiziert, die durch Gewichtsreduktion oder fehlende Gewichtszunahme auffallen (Travlos, 2006a).

Nährstoffmangel oder die Verabreichung mancher chemischer Substanzen, ebenso wie angeborene Erkrankungen des Knochenmarks, können zu zellulären Dysplasien führen, die aber überwiegend in zytologischen Präparaten festgestellt werden. Charakteristische Befunde sind Mehrkernigkeit, zu große oder fragmentierte sowie hyper- oder hyposegmentierte Zellkerne, bizarre Kernformen und veränderte Anzahl, Größe oder Färbeeigenschaften primärer Granula (Travlos, 2006a; Valli, 2007b).

Neben den Veränderungen der hämatopoetischen Zellen können auch stromale Zellen Befunde aufweisen. Fokale Stromazellhyperplasie, myelostromale Proliferation, fokale Lipomatosis, Fibrose oder auch fibröse Osteodystrophie sind beschrieben (MacKenzie, 1990; Travlos, 2006a).

In Untersuchungen des Knochenmarks bei Katzen mit FIV (felines Immundefizienzvirus)-Infektionen lagen Knochenmarkshyper- und -dysplasien vor. Allerdings wurde für die vorliegende gestörte Hämatopoese die Infektion der stromalen Zellen verantwortlich gemacht, die infolgedessen das für die Proliferation und Differenzierung der hämatopoetischen Stammzellen wichtige Mikroklima nicht mehr aufrechterhalten konnten (Linenberger et al., 1995; Tanabe und Yamamoto, 2001).

Von autolytischen Veränderungen sind degenerative Läsionen, wie Nekrosen, zu unterscheiden. Weiterhin kann es durch Unterbrechung der Blutzufuhr, zum Beispiel im Rahmen von Thrombosen, zu Infarkten mit folgender Nekrose kommen (Gruner, 1912; MacKenzie, 1990; Travlos, 2006a). Nekroseareale können durch den Zellverlust und abgelagerten amorphen eosinophilen Debris mit Fibrin oder Ödemflüssigkeit verwechselt werden. In akuten Fällen können zusätzlich Blutungen auftreten. In älteren Läsionen werden vermehrt Makrophagen oder auch Hämosiderosen beobachtet (Travlos, 2006a).

In Fällen mit starkem Verlust des hämatopoetischen Gewebes kann es zur Dilatation der Gefäßsinus oder auch zu Ektasien kommen (Travlos, 2006a).

Der Begriff „Knochenmarksdegeneration“ wird im Rahmen unspezifischer Veränderungen bei stark ausgezehrten Tieren verwendet. Liegt aber bereits eine Kachexie vor, findet man neben der herabgesetzten Zellulärität auch eine seröse Atrophie des Fettgewebes (Gruner, 1912; MacKenzie, 1990; Meierhenry, 1990; Reagan et al., 2011; Travlos, 2006a; Valli, 2007a, b).

Entzündliche Veränderungen im Knochenmark sind selten. Allerdings werden im Rahmen verschiedener Krankheiten zum Beispiel Granulome gefunden. Fibrinöses Exsudat mit oder ohne Beteiligung von neutrophilen Granulozyten tritt im Rahmen einer Sepsis auf. Dieses Erscheinungsbild wird als akute Myelitis bezeichnet.

Weiterhin werden Erythrophagozytose, Plasmazellen und lymphozytäre Aggregate oder Lymphfollikel nachgewiesen (Reagan et al., 2011; Travlos, 2006a).

Eine umfangreiche Untersuchung des Knochenmarks bei Hunden und Katzen mit nicht-regenerativer immunvermittelter hämolytischer Anämie ergab, dass neben antikörpervermittelter Zerstörung der Knochenmarksvorläuferzellen mit folgender erythropoetischer Aplasie (PRCA), Hyperplasie oder Reifungsstörungen auch pathologische Befunde wie Dysmyelopoese, Myelonekrose, Myelofibrose, veränderte Gefäßpermeabilität mit entsprechender sinusoidaler Dilatation, interstitiellem Ödem oder Blutungen, akute Myelitis und das hämophagozytische Syndrom zu einer ineffektiven Erythropoese führen (Weiss, 2008).

Solche Knochenmarksbefunde wurden aber auch bei Vergiftungen oder substanz-assoziierten Veränderungen sowie für einige Infektionskrankheiten mit entsprechenden Blutbildabweichungen beschrieben. Die in diesen Fällen auftretende Hyperplasie von Lymphozyten, zum Teil mit Ansammlungen rezirkulierender reifer Lymphozyten und Plasmazellen, wurde als unspezifische reaktive Veränderung erklärt (Osmond, 1980; Reagan et al., 2011; Weiss, 2008, 2010a).

Diese Lymphozytenaggregate werden bei Hunden und Katzen allerdings selten beobachtet und sind in solchen Fällen mit dem Vorliegen von immunvermittelten hämatologischen Störungen oder einer anderen chronischen systemischen Stimulation des Immunsystems assoziiert (Weiss, 2010a).

Im Knochenmark können primäre Neoplasien gefunden werden, die neben den hämatopoetischen Zellen auch stromale Zellen oder Endothelzellen einbeziehen können. Sekundäre Neoplasien treten in Form von Metastasen oder als lokal invasive Tumoren des umgebenden Gewebes auf (MacKenzie, 1990; Travlos, 2006a).

2.2 Feline infektiöse Peritonitis (FIP)

2.2.1 Allgemeines und Geschichte

Die feline infektiöse Peritonitis ist eine bei Katzen und anderen Feliden vorkommende und in der Regel tödlich verlaufende systemische Infektionskrankheit, welche 1966 erstmals als einheitliches Krankheitsbild beschrieben wurde (Wolfe und Griesemer, 1966). Allerdings finden sich bereits früher Aufzeichnungen vergleichbarer Erkrankungen (Feldmann und Jortner, 1964; Holzworth, 1963).

Als verursachendes Agens wurde 1968 ein Virus nachgewiesen (Ward et al., 1968; Zook et al., 1968). Die zunächst vermutete Coronavirusätiologie (Ward, 1970) konnte erstmals 1976 bestätigt werden (Horzinek et al., 1977; Hoshino und Scott, 1980; O'Reilly et al., 1979; Osterhaus et al., 1976; Pedersen, 1976a).

2.2.2 Ätiologie

Die FIP wird durch das FIP-Virus (FIPV) hervorgerufen, bei dem es sich um ein felines Coronavirus (FCoV) handelt (Horzinek et al., 1977), welches der Subfamilie Coronavirinae zugeordnet ist. Diese bildet zusammen mit der Subfamilie Torovirinae die Familie der Coronaviridae (Cavanagh et al., 1993). Die Coronaviridae werden wiederum mit den Arteriviridae und den Roniviridae zur Ordnung Nidovirales zusammengefasst (de Vries et al., 1997).

2.2.2.1 Coronaviren

Ursprünglich wurden die Coronaviren serologisch in drei verschiedene antigenetische Gruppen eingeteilt. Demnach gehörten die felines Coronaviren zusammen mit dem caninen Coronavirus (CCoV), dem humanen Coronavirus 229E (HCoV 229E), dem transmissiblen Gastroenteritisvirus des Schweines (TGEV), dem porzinen epidemischen Diarrhoe Virus (PEDV) sowie dem Kaninchen-Coronavirus (RbCoV) in die Gruppe I der Coronaviren (Lai et al., 2007; Rottier, 1999). Allerdings wurde durch das „International Committee on Taxonomy of Viruses“ eine neue Klassifizierung der Coronaviren veröffentlicht. Damit werden die Coronaviren in vier neue Genera eingeteilt und nun als Alpha-, Beta-, Gamma- und Deltacoronaviren

bezeichnet (Adams und Carstens, 2012; Carstens, 2010). Die feline Coronaviren sind darin aufgrund der mehr als 90 %igen Sequenzhomologie innerhalb des Replikase-Polyproteins pp1ab gemeinsam mit dem TGEV und dem CCoV in dem Genus Alphacoronavirus und der Spezies Alphacoronavirus 1 zu finden (Carstens, 2010).

Coronaviren (CoV) sind behüllte, kugelförmige bis pleomorphe, im Durchmesser 100 - 160 nm große RNA-Viren, die aufgrund ihres morphologischen Aussehens benannt wurden (corona [lateinisch] = Krone) (de Groot et al., 2012; Lai et al., 2007). Für feline Coronaviren werden eine pleomorphe, sphärische bis ovale Form und ein Durchmesser von 75 - 100 nm angegeben (Alazawy et al., 2011). Das Viruspartikel besteht aus drei Proteinen, die primär dem strukturellen Aufbau dienen, weshalb sie als Strukturproteine bezeichnet werden. Umgeben wird das Virus von der Virushülle, einer Lipidmembran und den darin eingelagerten Glykoproteinen. Zu diesen Proteinen gehört das „Membrane“-Protein (M-Protein), das die Lipidmembran dreifach umspannt, eine Verbindung zum Nucleokapsid hat sowie am Virusaufbau und seiner Freisetzung beteiligt ist (de Groot et al., 2012; Lai et al., 2007). Das „Envelope“-Protein (E-Protein) ist ein kleineres Hüllprotein, welches beim Virusaufbau und dessen Morphogenese beteiligt ist (Rottier, 1999). Die „Spike“-Proteine (S-Proteine) sind keulenförmige, kranzartig angeordnete, ca. 20 nm große Peplomere, die die Virusoberfläche überragen und für das charakteristische Aussehen der Coronaviren verantwortlich sind. Sie binden an die Rezeptoren auf der Zelle, verursachen die Fusion der Virushülle mit der Zellmembran und lösen damit die Bildung von Antikörpern und die zellvermittelte Immunität im Wirt aus (de Groot et al., 2012; Lai et al., 2007).

Die genomische RNA ist mit dem „Nucleocapsid“-Protein (N-Protein) assoziiert und bildet mit diesem das virale Nucleokapsid, welches helikal-symmetrisch aufgebaut ist. Das N-Protein ist in die RNA-Synthese und Translation involviert. Bei einigen Beta-CoV kommt ein viertes Strukturprotein, das Hämagglutinations-Esterase-Protein (HE-Protein), vor, welches die reversible Virionanheftung vermittelt (de Groot et al., 2012; Lai et al., 2007).

Coronaviren besitzen eine lineare, nicht segmentierte, einzelsträngige RNA positiver Polarität und mit einer Größe von 27 - 32 kb das Größte aller RNA-Virusgenome (Lai und Cavanagh, 1997; Masters, 2006). Sie ist infektiös, da sie direkt als mRNA

fungieren kann. Neben den Strukturproteingenen und den Bereichen, die für die Polymerasen kodieren, weist sie Bereiche mit einer abhängig vom Coronavirus unterschiedlichen Anzahl an „open reading frames“ (ORFs) für Nichtstrukturproteine (beispielsweise für das feline Coronavirus-Gen 3a - c und -Gen 7a und b) auf, deren Funktionen nach wie vor noch weitgehend ungeklärt sind (Kipar und Meli, 2014; Lai et al., 2007). Allerdings konnte das Genprodukt von ORF 3a (Ito et al., 2005), 6 und 7 beim „severe acute respiratory syndrome“ (SARS)-Coronavirus als virales Strukturprotein nachgewiesen werden (de Groot et al., 2012). Außerdem wurde für das Genprodukt von ORF 7b eine Signalfunktion, im Sinne eines „Virokins“ vermutet (Rottier, 1999).

Generell liegt bei den Coronaviren eine hohe Mutationsrate vor, was auf weniger effektive Korrekturmechanismen („proofreading“) der RNA- im Gegensatz zu DNA-Polymerasen zurückgeführt wird (Denison et al., 2011). Weiterhin treten durch die diskontinuierliche Transkription während der Coronavirus-RNA-Synthese und das Springen der Polymerase zwischen verschiedenen homologen Templates RNA-Rekombinationen auf (Brian und Spaan, 1997). Zusätzlich häufig auftretende Deletionsmutationen tragen ferner zu einer recht hohen genetischen Vielfalt in den Viruspopulationen bei (de Groot et al., 2012; Lai et al., 2007).

2.2.2.2 Feline Coronaviren

Die feline Coronaviren werden bezüglich ihrer Virulenz in zwei Bio- bzw. Pathotypen unterteilt (Pedersen, 1987; Rottier, 1999; Vennema, 1999). Eine morphologische oder serologische Unterscheidung dieser Biotypen ist nicht möglich (Evermann et al., 1991; Pedersen, 1987, 1995; Vennema, 1999). Bisher geht man davon aus, dass das sehr virulente feline infektiöse Peritonitis-Virus (FIPV), welches die FIP auslöst, durch eine oder mehrere Mutationen aus dem feline enteralen Coronavirus (FECV), das meist klinisch inapparente Infektionen oder milde Diarrhoen verursacht, entsteht (Brown, 2011; Pedersen, 1987; Pedersen et al., 1981b; Pedersen et al., 1984; Pedersen et al., 2009; Vogel et al., 2010). Allerdings vertreten einige Autoren die Meinung, dass gleichzeitig virulentere und weniger virulente Stämme zirkulieren können und nur die Infektion mit virulenteren Stämmen zur Ausprägung einer FIP führt (Brown, 2011; Brown et al., 2009; Myrrha et al., 2011; Pedersen, 1987).

Die sehr hohe Prävalenz der FECV-Infektion im Gegensatz zum Auftreten der FIP spricht aber dafür, dass das FIPV als Mutation des FECV erst in der entsprechenden Katze auftritt, bei der anschließend die Erkrankung auch ausbricht (Evermann et al., 1991; Herrewegh et al., 1995a; Poland et al., 1996; Vennema, 1999; Vennema et al., 1998).

Auch in serologischen und virologischen Untersuchungen bei Wildfeliden werden häufig FCoV-Infektionen oder Antikörpertiter festgestellt, ohne dass FIP-Fälle berichtet wurden (Filoni et al., 2012; Goodrich et al., 2012; Kennedy et al., 2001b; Kennedy et al., 2002; Kennedy et al., 2003; Paul-Murphy et al., 1994; Roelke et al., 1993). Die experimentelle Übertragung des FIPV ist möglich, in natürlichen Katzenbeständen aber eher selten (Leukert, 2002; Vennema, 1999; Wang et al., 2013).

Allerdings halten die Autoren einer aktuellen Studie beide Theorien für möglich, da ihren Ergebnissen zufolge FIPV endogen auftritt, aber auch als bereits virulenter Pathotyp auf andere Katzen übertragbar zu sein scheint (Hora et al., 2013). Eine andere Untersuchung ergab keinen Hinweis darauf, dass genetisch unterschiedliche virulente und avirulente Stämme in einem epizootischen FIP-Ausbruch vorlagen (Barker et al., 2013).

Bislang ist nicht bekannt, welche Mutationen die Virulenzsteigerung bewirken (Brown, 2011; Vennema et al., 1998). Die meisten Untersuchungen befassen sich mit den Nichtstrukturproteingenen (Balint et al., 2014; Bank-Wolf et al., 2014; Borschensky und Reinacher, 2014; Brown et al., 2009; Chang et al., 2010; Herrewegh et al., 1995b; Hsieh et al., 2013; Kennedy et al., 2001a; Kennedy et al., 2006; Lin et al., 2009a; Pedersen et al., 2009; Vennema et al., 1998; Vennema et al., 1992), aber auch Mutationen im Genom der Strukturproteine scheinen von Bedeutung zu sein (Balint et al., 2012; Battilani et al., 2010; Rottier et al., 2005). Die jüngsten Untersuchungen beschäftigen sich mit Mutationen des Fusionspeptids des S-Proteins, durch welche FECV und FIPV in 95 % der Fälle unterscheidbar sind, und der S-Protein-Spaltungsstelle, wodurch neue Ansätze hinsichtlich diagnostischer, präventiver und möglicherweise auch therapeutischer Maßnahmen entstanden sind (Bank-Wolf et al., 2014; Chang et al., 2012; Licitra et al., 2013).

Eine systemische Ausbreitung der FCoV konnte allerdings auch in klinisch gesunden Katzen gezeigt werden (Herrewegh et al., 1997; Kennedy et al., 2001a; Kennedy et al., 2006; Kipar et al., 2010; Meli et al., 2004; Poland et al., 1996).

Die feline Coronaviren werden außerdem aufgrund ihrer Kreuzreaktivität mit dem caninen Coronavirus (CCoV) in Virusneutralisationstests und ihrer Kultivierbarkeit *in vitro* in Serotypen eingeteilt (Rottier, 1999; Vennema, 1999). Der Serotyp I reagiert im Virusneutralisationstest im Gegensatz zum Serotyp II nicht mit dem CCoV, zeigt ein schlechtes Wachstum in der Zellkultur und dominiert bei Feldinfektionen (An et al., 2011; Benetka et al., 2004; Duarte et al., 2009; Lin et al., 2009b; Soma et al., 2013). Es wird vermutet, dass es sich bei dem Typ II-Stamm der FCoV um das Produkt einer doppelten Rekombination eines Typ I-Stamms mit einem CCoV handelt (Herrewegh et al., 1998). Die beiden Serotypen unterscheiden sich insbesondere in ihrem S-Protein. Das S-Protein des gut zu kultivierenden und seltener auftretenden Serotyps II entspricht dem des CCoV, allerdings sind die 7b-Gene der beiden feline Virus-Serotypen identisch. Einen Einfluss der Serotypen auf die Virulenz gibt es nicht. Es konnten für beide Stämme hochvirulente FIPV-Stämme, aber auch recht harmlose FECV gefunden werden (An et al., 2011; Benetka et al., 2004; Lin et al., 2009b; Pedersen, 1987; Vennema, 1999).

Im Rahmen der Virusvermehrung treten immer wieder Mutationen auf, wodurch komplexe Viruspopulationen, auch Quasispezies genannt, überwiegend in geographisch getrennt lebenden Tieren nachgewiesen werden können (Vennema et al., 1998). Allerdings konnten auch verschiedene Stämme in einer Katze gefunden werden (Gunn-Moore et al., 1999; Herrewegh et al., 1997; Kennedy et al., 2001a; Kennedy et al., 2006; Kiss et al., 2000; Poncelet et al., 2008; Wang et al., 2013).

2.2.3 Epizootiologie

Die feline infektiöse Peritonitis der Feliden ist weltweit verbreitet (Horzinek und Osterhaus, 1979a).

Bei der FIP handelt es sich um eine der häufigsten letalen Infektionskrankheiten der Katze, deren Anteil je nach Untersuchung beispielsweise mit 11,7 % (Weber, 2009) bzw. 16 % (Reinacher und Theilen, 1987) der Sektionsfälle bei Katzen angegeben wird.

FIP-Fälle sind nicht nur bei domestizierten Katzen, sondern auch bei anderen Feliden, wie der Europäischen Wildkatze (*Felis sylvestris*) (Watt et al., 1993), dem

Serval (*Felis serval*) (Juan-Salles et al., 1998), dem Leopard (*Panthera pardus*) (Tuch et al., 1974), dem Gepard (*Acinonyx jubatus*) (Evermann et al., 1989; Evermann et al., 1988; Köhler et al., 2011; Marker-Kraus, 1997), dem Puma (*Puma concolor*) (Stephenson et al., 2013) und dem Löwen (Colby und Low, 1970) beschrieben.

Zusätzlich finden sich Fallbeschreibungen zum Vorkommen einer FIP-ähnlichen Erkrankung mit immunhistologischem Nachweis von Coronavirusantigen der Sero-Gruppe I bei Frettchen (Martinez et al., 2006; Martinez et al., 2008). Allerdings gibt es Hinweise darauf, dass es sich hierbei nicht wie zunächst vermutet um das feline Coronavirus, sondern um eine virulentere Form des „ferret enteric coronavirus“ (FECV) handelt, welches 2006 identifiziert und mit überwiegend milden Enteritiden bei Frettchen assoziiert wurde (Wise et al., 2010; Wise et al., 2006). In diesem Zusammenhang wurde, aufgrund der noch nicht vollständig geklärten Ätiologie und Pathogenese der „Frettchen-FIP“, der Begriff der „ferret systemic coronavirus infection“ (FSCV) eingeführt (Garner et al., 2008; Murray et al., 2010).

Die feline infektiöse Peritonitis tritt gehäuft in den Wintermonaten (Foley et al., 1997b; Soma et al., 2013) und im Frühjahr (Januar-April) (Rohrbach et al., 2001) auf. Vorwiegend erkranken und versterben jüngere Katzen innerhalb der ersten ein bis zwei Lebensjahre, vor allem im Alter von sechs bis zwölf Monaten, wobei Krankheitsfälle in allen Altersklassen vorkommen können (Benetka et al., 2004; Foley et al., 1997b; Hartmann, 2005; Herrmann, 2010; Hirschberger et al., 1995; Rohrbach et al., 2001; Soma et al., 2013; Wolfe und Griesemer, 1966).

Weiterhin wurde beobachtet, dass im Vergleich zu weiblichen, kastrierten Katzen mehr männliche, unkastrierte Tiere an FIP erkranken (Benetka et al., 2004; Robison et al., 1971; Rohrbach et al., 2001; Soma et al., 2013; Wolfe und Griesemer, 1966), was auf geschlechtsbedingte, unterschiedliche Verhaltensweisen zurückgeführt wurde (Rohrbach et al., 2001). In anderen Untersuchungen konnte allerdings keine Geschlechtsprädisposition festgestellt werden (Foley et al., 1997b; Herrmann, 2010; Leukert, 2002).

Die FIP stellt für Katzensuchten, Tierheime und andere größere Katzeinrichtungen ein deutliches Problem dar. Dies wird darauf zurückgeführt, dass verhältnismäßig viele Tiere auf engem Raum zusammenleben und somit auch das Risiko der

Virusübertragung und -persistenz erhöht ist. (Foley et al., 1997b; Hartmann, 2005; Horzinek und Osterhaus, 1979a, b).

So wurden deutlich höhere Seroprävalenzen bei Katzen aus Mehrkatzenhaushalten, welche zum Teil mit 80 - 90 % angegeben werden (Gunn-Moore et al., 1998b; Pedersen, 1976b; Pedersen et al., 1981b; Sharif et al., 2009; Sparkes et al., 1992a; Sparkes et al., 1992b; Taharaguchi et al., 2012), verglichen mit einzeln gehaltenen Tieren, festgestellt (Addie, 2000; Horzinek und Osterhaus, 1979a). FIP-Ausbrüche werden aber nur bei etwa 5 % der Tiere in solchen Beständen beobachtet (Addie et al., 1995). Allerdings können unter besonderen Umständen bis zu 50 % der Tiere betroffen sein (Leukert, 2002; Pedersen, 1995; Wang et al., 2013). Insgesamt sind die Morbiditäts- und die Mortalitätsrate der Erkrankung eher niedrig, die Letalität beträgt aber annähernd 100 % (Pedersen et al., 1981a).

Im Hinblick auf das gehäufte Vorkommen von FIP-Fällen bei Rassekatzen (Benetka et al., 2004; Herrmann, 2010; Rohrbach et al., 2001; Soma et al., 2013; Wolfe und Griesemer, 1966), wie es für Siam, Bengal, Ragdoll, Birma und Abessinier beschrieben wurde (Pesteanu-Somogyi et al., 2006), wurde eine genetische Empfänglichkeit bzw. Resistenz, vor allem bei Inzuchtpopulationen, nicht ausgeschlossen (Kennedy et al., 2001a; Pedersen, 2009). Allerdings stammen diese Tiere meist ebenfalls aus größeren Katzenbeständen und unterliegen somit einem erhöhten Infektionsdruck (Robison et al., 1971; Sharif et al., 2009; Taharaguchi et al., 2012). Zusätzlich wird bei Rassekatzen oft auch aus wirtschaftlichen Gründen eine umfangreichere Diagnostik durchgeführt (Robison et al., 1971).

Ein direkter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen anderer Infektionskrankheiten, insbesondere einer Infektion mit dem feline Leukämievirus (FeLV) oder dem feline Immundefizienzvirus (FIV) und dem Auftreten einer FIP, konnte nicht festgestellt werden (Addie et al., 2000; Hardy und Hurvitz, 1971; Reinacher, 1992a, b; Reinacher und Theilen, 1987). Allerdings könnte eine Immunsuppression infolge einer chronischen Infektion oder Erkrankung die Entstehung und Selektion der entstehenden FIPV begünstigen (Foley et al., 1997b; Pedersen, 1987; Poland et al., 1996).

Als Hauptrisikofaktoren für den Ausbruch einer FIP-Erkrankung, auch als Triade der FIP-Risikofaktoren („triad of FIP risk factors“) bezeichnet, wurden größere Katzenpopulationen, in denen die fäkal-orale Übertragung begünstigt ist, das Vorkommen

chronischer Virusausscheider und eine erhöhte genetische Empfänglichkeit, wie für bestimmte Rassekatzen oder Zuchtlinien angenommen wird, angesprochen (Foley et al., 1997b).

2.2.4 Pathogenese

Feline Coronaviren werden mit dem Kot ausgeschieden (Evermann et al., 1991; Foley et al., 1997a; Herrewegh et al., 1995a; Kipar et al., 2010; Meli et al., 2004; Pedersen et al., 2008; Poland et al., 1996; Vogel et al., 2010). In Studien mit experimentellen Infektionen konnte zusätzlich die Virusausscheidung über den Oropharynx (Stoddart et al., 1988a; Stoddart et al., 1988b), den Urin (Hardy und Hurvitz, 1971), aber auch über den Speichel (Addie und Jarrett, 2001) nachgewiesen werden, was allerdings bei natürlichen Infektionen eine eher geringere Bedeutung zu spielen scheint. Weiterhin konnte Virus in den Epithelzellen der Membrana nictitans und der Vagina nachgewiesen werden (Hök, 1989; Hök, 1991). Bei einem FIP-Ausbruch in einer Katzenhaltung in Taiwan konnte das Virus sowohl in Tupferproben aus der Nase, der Mundhöhle und den Konjunktiven erkrankter Katzen, als auch im Urin und Kot ebensolcher Tiere gefunden werden (Wang et al., 2013). Dies spricht zumindest für die Möglichkeit einer horizontalen Übertragung des die FIP auslösenden Virus. Natürlich infizierte Katzen scheiden das Virus über längere Zeit intermittierend, bei Ausbruch der Erkrankung zum Teil auch bis zum Tod, aus (Foley et al., 1997b; Kipar et al., 2010). In Langzeituntersuchungen konnten gegenüber einer FCoV-Infektion anhaltend resistente Tiere oder auch infizierte Katzen, bei denen es zum Sistieren der Virusausscheidung auch nach längeren Zeiträumen kam, gefunden werden. Bei Tieren, die mindestens fünf Monate lang kein Virus mehr ausschieden, wurde von einem abortiven Infektionsverlauf ausgegangen. Solche Katzen, die über einen langen Zeitraum Virus ausschieden, wurden als „Carrier“ oder persistent infiziert bezeichnet (Addie und Jarrett, 1992, 2001; Herrewegh et al., 1997; Horzinek und Lutz, 2001; Kipar et al., 2010; Kiss et al., 2000; Pedersen, 1987; Pedersen et al., 2008; Rottier, 1999). In Infektionsversuchen wurde das Kolon als die „Hauptlokalisation“ der Viruspersistenz identifiziert (Kipar et al., 2010; Vogel et al., 2010). Es wurde weiter vermutet, dass eine Reinfektion des Dünndarms für die Virusausscheidung notwendig ist. Außerdem könnten Makrophagen in den

Mesenteriallymphknoten und Gewebsmakrophagen, insbesondere in Leber und Lunge, für die beobachteten wiederkehrenden Virämien verantwortlich sein (Kipar et al., 2010).

Die Infektion erfolgt gewöhnlich oronasal, primär über den fäkal-oralen Weg. Zunächst kann das Virus in Tonsillen und Schleimhautepithelzellen des Darms nachgewiesen werden (Herrewegh et al., 1997; Kipar et al., 2010; Pedersen, 1995; Stoddart et al., 1988b). Die Replikation erfolgt in den Enterozyten, in die sie über spezifische Rezeptoren, u.a. das Enzym feline Aminopeptidase N (fAPN), welches zumindest für die Aufnahme von Typ II-Stämmen identifiziert wurde, im Mikrovillibürstensaum gelangen (Costello et al., 2013; Hegyi und Kolb, 1998; Lai et al., 2007; Tekes et al., 2010; Tresnan et al., 1996). Da die Replikation mit einer Zerstörung des Darmepithels einhergeht, wodurch die Ausscheidung und Verbreitung des Virus ermöglicht wird, ist die Ausprägung einer Enteritis abhängig vom Grad der Virusreplikation (Pedersen, 1995).

Die FIP an sich wird von einigen Autoren auch als eine eigentlich nicht infektiöse, sondern eher sporadische Erkrankung angesehen, welche durch eine Virusvariante verursacht wird, die in der entsprechenden Katze entsteht (Brown, 2011; Hartmann, 2005). Diese Virusvariante entwickelt sich durch eine oder mehrere spontane Mutationen in bestimmten Regionen des FCoV-Genoms (Herrewegh et al., 1995b; Poland et al., 1996). Die entsprechenden Mutationen führen zu Veränderungen der Oberflächenstrukturen des Virus, wodurch die Viren von Makrophagen phagozytiert werden und an deren Ribosomen binden können (Hartmann, 2005). Damit erlangt es die Fähigkeit der Replikation in Makrophagen, was als Schlüsselereignis in der Pathogenese der FIP angesehen wird (Berg et al., 2005; Dewerchin et al., 2005; Horzinek und Lutz, 2001; Kipar und Meli, 2014; Pedersen, 1987, 2009; Rottier, 1999; Stoddart und Scott, 1989). Innerhalb von etwa 14 Tagen nach dem Auftreten der Mutation kann das Virus im ganzen Körper nachgewiesen werden (Weiss und Scott, 1981).

In Zellkulturuntersuchungen konnte gezeigt werden, dass oberflächenexprimierte Virusproteine in FIPV-infizierten Monozyten in Gegenwart FCoV-spezifischer Antikörper internalisiert werden, wodurch eine antikörperabhängige Aktivierung des Komplementsystems mit folgender komplementvermittelter Zellyse vermieden und

eine Aufrechterhaltung der Virusinfektion begünstigt wird (Dewerchin et al., 2006; Dewerchin et al., 2008).

Zusätzlich konnte in weiteren Untersuchungen beobachtet werden, dass bei FIPV-infizierten Monozyten, bei denen diese Virusproteine nicht internalisiert sind, trotzdem keine antikörperbedingte und komplementvermittelte Zellyse auftritt. Dies deutet darauf hin, dass das FIPV während seiner Entwicklung verschiedene Immunevasionsmechanismen entwickelt hat (Cornelissen et al., 2009).

Eine gestörte orale Toleranz bedingt eine erhöhte Virusreplikation, welche wiederum das Auftreten virulenter Virusvarianten durch Mutation begünstigt und die Katze einem erhöhten Risiko, eine klinisch manifeste FIP zu entwickeln, aussetzt (Evermann et al., 1991; Pedersen et al., 2008). Zu den Faktoren, die zu einer Steigerung der Virusvermehrung führen, gehören tiereigene Eigenschaften, wie Alter und genetische Prädisposition, der Immunstatus, welcher durch Infektionen (insbesondere mit FIV oder FeLV), Stress (Leukert, 2002; Pedersen, 1995) oder Glucocorticoidbehandlungen herabgesetzt sein kann, und virale Eigenschaften, wie Infektionsdruck in der Tierhaltung, die Dosis und Virulenz des Virus (Addie et al., 1995; Foley et al., 1997b; Horzinek und Lutz, 2001; Pedersen, 1995) (siehe auch unter 2.2.3).

Deshalb besteht mit der Existenz einer FCoV-Infektion in einem Katzenbestand immer die Möglichkeit, dass eine Katze an FIP erkrankt (Addie et al., 1995).

Die FIP wurde zunächst als eine immunkomplexbedingte Erkrankung beschrieben, welche Virus oder virales Antigen, antivirale Antikörper und das Komplementsystem miteinbezieht, so dass das Immunsystem der Katze mehr als das Virus an sich für den schließlich tödlichen Ausgang der Erkrankung verantwortlich ist (Hartmann, 2005).

Lange Zeit wurde eine Typ III-Hypersensitivitätsreaktion als Ursache für die histopathologischen Läsionen angenommen, im Rahmen derer zirkulierende Immunkomplexe an den Blutgefäßwänden abgelagert werden, die zwar von Makrophagen erkannt, aber nicht abgebaut werden. Dabei sollten die Auswirkungen der Immunkomplexbildung von ihrer Größe, der Antikörperkonzentration und dem Antigengehalt abhängen. Infizierte und absterbende Makrophagen setzen aber nicht nur Virus, sondern auch chemotaktische Substanzen, einschließlich Komplement-

faktoren und Entzündungsmediatoren, frei (Jacobse-Geels et al., 1980; Jacobse-Geels et al., 1982).

Allerdings passen die granulomatös-nekrotisierenden Entzündungen, die bei der FIP auf kleine und mittelgroße Venen beschränkt sind, morphologisch nicht zum Bild einer klassischen Immunkomplexvaskulitis, bei der kleinere Arterien betroffen sind, die fibrinoide Gefäßwandnekrosen und eine Infiltration mit überwiegend neutrophilen Granulozyten aufweisen (Kipar, 2003).

Der Nachweis von CD4-positiven T-Lymphozyten in den FIP-Läsionen führte zur Postulation, dass eine Typ IV-Hypersensitivitätsreaktion an der Entstehung der FIP-Granulome beteiligt sein könnte (Paltrinieri et al., 1998).

Wahrscheinlich führt aber eine Fehlregulation der Zytokinausschüttung zu einer übermäßigen Aktivierung FCoV-infizierter Makrophagen, welche den Blutstrom verlassen und dabei die Basalmembran der Gefäßwände kleinerer und mittelgroßer Venen zerstören. Damit gelangt das Virus schließlich in die Organe. Durch Antikörper- und Komplementbindung werden Makrophagen und neutrophile Granulozyten angezogen, wodurch die typischen granulomatösen Veränderungen entstehen (Hayashi et al., 1980; Kipar, 2003; Kipar et al., 2005; Kipar und Meli, 2014; Kipar et al., 2006; Pedersen, 1995, 2009).

Die Komplementbindung führt zur Freisetzung vasoaktiver Amine, welche über eine Endothelzellretraktion zu einer erhöhten Gefäßpermeabilität und damit zur Exsudation von Plasmaproteinen und der Entwicklung der charakteristischen proteinhaltigen Ergüsse führen. Die Entzündungsmediatoren aktivieren weiterhin proteolytische Enzyme, die Gewebsschäden verursachen. Durch die immunvermittelte Vaskulitis wird das Gerinnungssystem aktiviert und eine disseminierte intravaskuläre Koagulation (DIC) ausgelöst (Bruchim et al., 2008; Estrin et al., 2006; Hartmann, 2005; Weiss et al., 1980).

In verschiedenen Untersuchungen wurden Imbalancen verschiedener Zytokine festgestellt und deren Beteiligung an der Entwicklung des Krankheitsbildes der FIP erörtert (Dean et al., 2003; Foley et al., 2003; Gelain et al., 2006; Gunn-Moore et al., 1998a; Kipar et al., 2006; Kiss et al., 2004). Eine eingehendere Beschreibung der Zytokinverschiebungen ist unter 2.3.3 zu finden.

In experimentellen FIP-Fällen wurde eine verstärkte Form der Erkrankung bei Anwesenheit von Antikörpern gegen FCoV ausgelöst. Dabei geht man davon aus,

dass die Antikörper die Aufnahme der FCoV in Makrophagen erleichtern und damit den schnelleren und stärkeren Krankheitsverlauf begünstigen. Bei diesem Mechanismus spricht man vom sogenannten „antibody-dependent enhancement“ (ADE) (Dewerchin et al., 2006; Dewerchin et al., 2008; Kiss et al., 2004; Pedersen, 1995; Pedersen et al., 1984; Rottier, 1999; Vennema et al., 1990; Weiss und Scott, 1981). Allerdings scheint dieses Phänomen keine Bedeutung bei Feldinfektionen zu haben (Addie et al., 1995).

2.2.5 Krankheitsbild und Diagnostik

Die Infektion mit dem felinen enteralen Coronavirus verursacht eher keine oder nur milde klinische, gastrointestinale Symptome vorwiegend bei Katzenwelpen (Hartmann, 2005; Pedersen, 1987; Pedersen et al., 1981b; Pedersen et al., 1984).

Das Auftreten der FIP-Symptome ist, abhängig von den betroffenen Organsystemen, sehr variabel und unspezifisch, wodurch sich die Diagnosestellung *intra vitam* oft schwierig gestaltet (Addie et al., 2009; Hartmann, 2005; Hirschberger et al., 1995; Pedersen, 1995).

Allgemein leiden die betroffenen Tiere häufig unter Anorexie, progressivem Gewichtsverlust, Lethargie und Depression. Oft zeigen sie auch eine Anämie und/oder einen Ikterus und werden in den meisten Fällen mit einem länger bestehenden (abhängig von der FIP-Form zwei bis zwölf Wochen oder länger), fluktuierenden, antibiotikaresistenten Fieber (39°C - 41°C) vorstellig (Hirschberger et al., 1995; Holzworth, 1963; Robison et al., 1971; Wolfe und Griesemer, 1966).

Die feuchte Form äußert sich durch massive Ergussbildung in eine oder mehrere Körperhöhlen, am häufigsten in der Bauchhöhle. Aber auch die Brusthöhle und seltener das Perikard können betroffen sein. Bei starker Ergussbildung in der Bauchhöhle kommt es zu einer sichtbaren Auftreibung des Abdomens. Flüssigkeitsansammlungen in der Brusthöhle verursachen Dys- und Tachypnoe, in schweren Fällen bis hin zur Maulatmung. Perikardergüsse führen zur Beeinträchtigung des Herz-Kreislaufsystems (Evermann et al., 1995; Feldmann und Jortner, 1964; Fischer et al., 2012; Hartmann, 2005; Hirschberger et al., 1995; Robison et al., 1971).

Abhängig von der Schädigung der parenchymatösen Organe können auch entsprechende klinische Symptome gefunden werden. Besonders bei protrahierten Verläufen der trockenen Form sind ZNS-Störungen und Augenveränderungen anzutreffen (Hartmann, 2005; Hirschberger et al., 1995; Pedersen, 1995; Poncelet et al., 2008, Weber, 2000).

Auch die klinischen Laborparameter sind sehr variabel und nicht spezifisch. Oft wird eine Anämie, welche regenerativ oder nicht-regenerativ sein kann, assoziiert mit einer chronischen Erkrankung festgestellt (Pedersen, 1995). Weiterhin liegen meist eine Leukozytose, eine Neutrophilie mit Linksverschiebung und eine Lymphopenie vor (Hartmann, 2005; Hirschberger et al., 1995; Paltrinieri et al., 2003; Wolfe und Griesemer, 1966). Die Gesamtserumproteinkonzentration ist erhöht, verursacht durch einen Anstieg der Globuline bei gleichzeitigem Abfall des Albumins.

Andere Laborparameter, wie Leber- oder Nierenwerte, können unterschiedlich, je nach Organschädigung, verändert sein. Ikterus und Hyperbilirubinämie sind aber oft anzutreffen, obwohl keine Hinweise auf Hämolyse, Lebererkrankung oder Cholestase vorliegen (Hartmann, 2005; Hirschberger et al., 1995).

Bei den gefundenen Ergüssen handelt es sich um modifizierte Transsudate mit relativ hohem Protein- (75 - 100 % des Gesamtproteinspiegels) und geringem Zellgehalt (weniger als 1000 kernhaltige Zellen pro Milliliter, überwiegend neutrophile Granulozyten und Monozyten/Makrophagen). Der Rivalta-Test ist für gewöhnlich positiv und damit in der Punktanalyse von besonderer Bedeutung (Hartmann, 2005; Hirschberger et al., 1995). Ebenso ist der Antikörpernachweis in Ergussflüssigkeit sehr hilfreich für die Diagnostik der Erkrankung (Hartmann, 2005).

Der Nachweis zirkulierender FCoV-Antikörper ist wenig aussagekräftig und mit Vorsicht zu betrachten, da ein hoher Prozentsatz klinisch gesunder Katzen mit einer FCoV-Infektion eine Virämie aufweisen kann und häufig hohe und ansteigende Titer in asymptomatischen Tieren festgestellt werden, die nie eine FIP entwickeln (siehe auch unter 2.2.2.2). Demnach kann damit nur der Kontakt zu einem felinen Coronavirus nachgewiesen werden (Hirschberger et al., 1995). Einige Autoren vermuten außerdem, dass Antikörper aufgrund hoher Virustiter gebunden werden und deshalb für den Nachweis in Serum oder Ergussflüssigkeit nicht mehr zur Verfügung stehen und erklären damit einen Teil der falsch-negativen Ergebnisse (Meli et al., 2013).

Ähnlich vorsichtig ist der Nachweis von Immunkomplexen in Serum oder Ergussflüssigkeit zu interpretieren, der ebenfalls lediglich ein Hinweis auf eine Virusinfektion darstellt (Schroo, 1994).

Es wurde ein Algorithmus entwickelt, welcher unter Einbeziehung der Anamnese, klinischen Symptomatik, Blutbildveränderungen und FCoV-Serologie eine Diagnosestellung ermöglicht, womit ein sicherer FIP-Ausschluss bisher allerdings nicht möglich ist (Addie et al., 2009; Horzinek und Lutz, 2001; Rohrer, 1992). Ein Scoring-System, welches auf denselben Grundlagen basiert, wurde ebenfalls veröffentlicht (Pedersen, 1995).

In einer vergleichenden Untersuchung der verschiedenen diagnostischen Tests wurde die Überlegenheit des intrazellulären FCoV-Nachweises in Ergussflüssigkeit oder in Gewebeproben festgestellt (Hartmann et al., 2003).

2.2.6 Therapie und Prophylaxe

Eine Behandlung FCoV-infizierter Katzen ohne klinische Symptomatik ist nicht indiziert. Die meisten Durchfallerkrankungen sind selbstlimitierend und bedürfen deshalb auch keiner Behandlung. Katzen mit chronischer Diarrhoe, bei denen andere mögliche Ursachen ausgeschlossen werden können, können aufgrund der Virusätiologie nur unterstützend mit Flüssigkeits- und Elektrolytersatz und/oder diätetisch behandelt werden. Eine immunsuppressive Therapie, wie sie bei einer auf den Darm beschränkten FIP mit Durchfall als Symptom der granulomatösen Darmveränderungen eingesetzt wird, ist bei einer rein enteralen FCoV-Infektion kontraindiziert (Hartmann, 2005; Pedersen, 1995).

Aufgrund der immunvermittelten Veränderungen bei FIP-Katzen stützen sich Behandlungsversuche auf einen symptomatischen Einsatz von Prednisolon und anderen Immunsuppressiva, wie z.B. Cyclophosphamid, wobei je nach Grad der Erkrankung eine Verlängerung der Überlebenszeit mit mehr oder weniger Lebensqualität, in der Regel aber keine Heilung erreicht wird. Auch Immunmodulatoren und Interferongaben sowie antivirale Chemotherapeutika kommen zum Einsatz, deren Wirksamkeit eher fraglich ist (Addie et al., 2009; Addie et al., 2004; Fischer et al., 2011; Hartmann, 2005; Hartmann und Ritz, 2008; Ishida et al., 2004; Pedersen, 1995, 2009).

Aufgrund der bislang noch nicht vollständig geklärten Pathogenese der Erkrankung, ist eine sichere Krankheitsprophylaxe kaum erreichbar.

Da Umgebungsfaktoren das Auftreten einer FCoV-Infektion und somit das Risiko der FIP-Entwicklung erheblich beeinflussen, gibt es verschiedene Empfehlungen hinsichtlich des Managements von Katzenpopulationen, vor allem für Mehrkatzenhaushalte. Diese betreffen unter anderem den Umgang mit Tieren in Tierheimen und Katzensuchten. Insbesondere Hygienemaßnahmen und das frühe Absetzen von Katzenwelpen sowie die Isolation tragender Katzen und deren Nachkommen werden thematisiert, um eine FCoV-Infektion zu vermeiden und virusfreie Bestände zu erzeugen (Addie et al., 2009; Addie et al., 2012; Addie et al., 2004; Addie et al., 1995; Hartmann, 2005; Pedersen, 1995).

Wirksame Impfstoffe und -strategien konnten bislang nicht etabliert werden. Im Zusammenhang mit der Impfstoffentwicklung traten FIP-Fälle oder ADE auf. Ein intranasaler Impfstoff (Primucell®FIP, Pfizer Animal Health) ist zugelassen, dessen Wirksamkeit umstritten ist (Addie et al., 2009; German et al., 2004; Hartmann, 2005; Kiss et al., 2004; Leukert, 2002; Pedersen, 1995, 2009; Vennema et al., 1990).

2.2.7 Pathomorphologische und -histologische Veränderungen

Die pathologischen Veränderungen der FECV-Infektion sind makroskopisch als katarrhalische Enteritis und histologisch als vorübergehendes „Abstumpfen“ der Mikrovilli des Dünndarms, herdförmiger Verlust des apikalen Epithels, gefolgt von Hyperplasie des Kryptepithels und Regeneration der normalen Mikrovilliarchitektur beschrieben (Pedersen et al., 1981b). Oft werden aber auch keine Veränderungen am Darm gefunden (Pedersen et al., 1984).

Hinsichtlich der FIP ermöglicht die pathologische Untersuchung bereits am Sektionstisch eine sehr sichere Diagnose und Abgrenzung zu anderen in Frage kommenden Erkrankungen.

Tiere, die einer FIPV-Infektion erlagen, weisen als Allgemeindiagnose die klinisch bereits festgestellte Abmagerung auf. Aber auch Anämie und/oder Ikterus sind häufig anzutreffen.

In Abhängigkeit der Literaturquelle werden zwei bis drei verschiedene Formen der FIP beschrieben (Addie et al., 2009; Evermann et al., 1995; Hartmann, 2005; Olsen, 1993; Pedersen, 1995). Es werden die klassische, exsudative („feuchte“) Form, welche mit Ergussbildung in eine oder mehrere Körperhöhlen einhergeht, die weniger häufige parenchymatöse, granulomatöse („trockene“) Form und teilweise eine gemischte Form unterschieden. Allerdings ist diese Unterscheidung nicht sinnvoll, da in den meisten Fällen Ergüsse und Granulome in mehr oder weniger starker Ausprägung abhängig von der Erkrankungsdauer gemeinsam vorliegen und unter Umständen Granulome makroskopisch nicht zu sehen sind (Berg et al., 2005; Hartmann, 2005; Kipar und Meli, 2014).

Die Ergüsse sind überwiegend in der Bauchhöhle lokalisiert, es finden sich aber auch gleichartige Flüssigkeitsansammlungen im Thorax und seltener im Perikard oder in Kombination in mehreren Körperhöhlen (Evermann et al., 1995; Fischer et al., 2012; Pedersen, 2009). Diese sind üblicherweise gelblich, klar und fadenziehend. In den meisten Fällen sind Fibrinausfällungen sichtbar, die sowohl frei als Fibrinfäden oder -flocken in der Ergussflüssigkeit vorliegen oder membranartig den serösen Häuten der Organe und der Körperhöhlenwände aufgelagert sind (Colby und Low, 1970; Holzworth, 1963; Pedersen, 2009; Stevenson et al., 1971; Wolfe und Griesemer, 1966; Wolfe und Griesemer, 1971).

Je nach FIP-Form sind mikroskopisch kleine bis zu mehreren Zentimetern im Durchmesser große Granulome, welche unter anderem auch mit Neoplasien verwechselt werden können, mit mehr oder weniger Erguss in der entsprechenden Körperhöhle auf und in den verschiedenen Organen zu erkennen, wobei makroskopisch oft schon die Gefäßassoziation, insbesondere an den Venae stellatae der Nieren, wahrzunehmen ist. (Hayashi et al., 1980; Kipar et al., 1999b; Montali und Strandberg, 1972; Pedersen, 2009). Zu den am häufigsten betroffenen Organen zählen Mesenteriallymphknoten, Nieren, Leber, ZNS, Augen, Lunge und Milz (Al Milli, 2012; Hayashi et al., 1980; Kipar und Meli, 2014; Montali und Strandberg, 1972; Pedersen, 2009; Wolfe und Griesemer, 1966).

Die ZNS-Läsionen bestehen aus einer pyogranulomatösen, granulomatösen und teils nekrotisierenden Meningitis, meist unter Einbeziehung des angrenzenden Parenchyms des Gehirns und/oder Rückenmarks. Ebenso sind Plexuschorioiditis

und Ependymitis mit folgender Abflussstörung des Liquor cerebrospinalis und Dilatation der Gehirnv ventrikel und des Aquaeducts (sekundärer innerer Hydrozephalus) beschrieben (Bradshaw et al., 2004; Hayashi et al., 1980; Montali und Strandberg, 1972).

Bei den Augenveränderungen werden entsprechende Entzündungen, welche die Iris, den Ziliarkörper, Choroidea und/oder die Retina einbeziehen, mit folgender Uveitis, Endophthalmitis und/oder Retinaablösung gefunden (Hayashi et al., 1980; Montali und Strandberg, 1972).

Seltener betroffene Organe sind Hoden (Sigurdardottir et al., 2001; Wolfe und Griesemer, 1971) und Haut (Cannon et al., 2005; Declercq et al., 2008). Als ungewöhnliche Lokalisationen für FIP-Läsionen sind die Nasengänge, die Zunge, die Gelenke und distale Anteile des Dünndarms beschrieben (Pedersen, 2009). Weiterhin wurden typische Veränderungen im Myokard, in der Skelettmuskulatur, in der Schilddrüse, der Bauchspeicheldrüse und der Harnblase festgestellt (Montali und Strandberg, 1972; Wolfe und Griesemer, 1966).

Histologisch lassen sich granulomatös-nekrotisierende Vaskulitiden, diffuse Läsionen auf serösen Häuten, granulomatöse Serositiden und herdförmige granulomatöse Entzündungen in den verschiedenen Organen abgrenzen. Weiterhin können die entzündlichen Veränderungen in Granulome mit Nekroseherden, Granulome ohne ausgeprägte Nekrose sowie herdförmige und perivaskuläre lymphoplasmazelluläre Infiltrate eingeteilt werden. Demnach und in Abhängigkeit des Alters der Läsion variiert das beteiligte Entzündungszellinfiltrat in seinem Gehalt an Makrophagen, neutrophilen Granulozyten, Lymphozyten und Plasmazellen sowie an nachweisbarem Coronavirus-Antigen oder spezifischen Antikörpern (Berg et al., 2005; Kipar et al., 1998; Kipar et al., 2005).

In den meisten Fällen führt die immunhistologische Untersuchung aufgrund des spezifischen Coronavirusantigen-Nachweises im Zytoplasma von Makrophagen in den histopathologischen Veränderungen zur endgültigen Bestätigung der Erkrankung (Al Milli, 2012; Tammer et al., 1995).

2.2.7.1 Veränderungen des lymphatischen Gewebes

Neben Granulomen und/oder Nekrosen in Milz, Lymphknoten und Thymus sind die Veränderungen des lymphatischen Gewebes unspezifisch und teilweise uneinheitlich beschrieben. Zum einen werden folliculäre Hyperplasien in Milz und Lymphknoten aufgeführt, zum anderen finden sich aber auch Berichte über lymphatische Depletion oder Atrophie, wobei vorwiegend eine Depletion von T-Zellen vorliegt. Auch eine erhöhte Anzahl an B-Zellen wird beschrieben. Weiterhin werden Sinushistiozytose, Plasmazytose und Erythrophagie beobachtet. In der Milz kann zusätzlich eine Hyperplasie der retikuloendothelialen Zellen festgestellt werden. Die beobachtete Thymusatrophie oder -involution wird ebenfalls als unspezifische Reaktion auf eine „debilitating illness“ zurückgeführt (Berg et al., 2005; Hayashi et al., 1980; Kipar et al., 1999a; Kipar et al., 1998; Montali und Strandberg, 1972; Paltrinieri et al., 2003).

Eine ausführliche Untersuchung der Lymphknoten bei Katzen mit FIP ergab einen hohen Anteil FIP-spezifischer Entzündungsherde, insbesondere in Lymphknoten in deren tributären Gebiet FIP-Läsionen vorlagen. Aber auch periphere Lymphknoten waren in unterschiedlichem Maße, aber seltener als die abdominalen und thorakalen Lymphknoten betroffen. Die Autorin diskutiert in ihrer Arbeit die hämatogene und lymphogene Ausbreitung, aber auch das Übergreifen der Entzündung aus der Umgebung auf die Lymphknoten im Rahmen einer Perilymphadenitis und oft übergehend in eine Lymphadenitis als Ursache der Veränderungen. Weiterhin wurden, wie bereits in anderen Untersuchungen beschrieben, folliculäre Depletionen und Lymphozytendepletionen nachgewiesen. Zum einen wurde festgestellt, dass den Lymphknotenveränderungen in vielen Fällen eine folliculäre Hyperplasie vorausging, was auf eine vorangehende Stimulation des Immunsystems hindeutet. Zum anderen sind diese Veränderungen zwar als hinweisend auf einen Schwächung des Immunsystems zu interpretieren, können aber nicht als FIP-spezifisch gewertet werden, da gleichartige Veränderungen bei den Kontrollkatzen mit anderen Erkrankungen ebenso vorkamen. Sinushistiozytose und Erythrophagie konnten auch in dieser Studie beobachtet werden. Der Sinushistiozytose wurde in dieser Arbeit eine besondere Rolle zugeschrieben, da es sich um aktivierte, in den Lymphknoten eingewanderte Makrophagen handelte, die im Rahmen der FIP eine bedeutende Rolle hinsichtlich Ausbreitung der Infektion und Replikation des Virus spielen.

Allerdings fanden sich aktivierte Makrophagen auch bei Katzen, welche andere Erkrankungen aufwiesen. Ebenso wurde das Auftreten der Erythrophagie, welche oft im Rahmen von Blutungen im tributären Gebiet beobachtet wird, häufiger bei den FIP-Katzen festgestellt. Entsprechende Blutungen waren in der pathologischen Untersuchung nicht auffällig, so dass eine Reaktion im Rahmen der Clearance beschädigter Erythrozyten aus der Zirkulation möglicherweise im Zusammenhang mit der FIP-bedingten Vaskulitis oder DIC vermutet wurde. Allerdings ist auch die Erythrophagie nicht als FIP-typische Läsion anzusehen (Euler, 2005).

In einer detaillierteren Studie wurden Apoptosen in T-Lymphozyten als Ursache für die T-Zell-Depletion und das damit assoziierte Versagen der zellvermittelten Immunität festgestellt. Ein direkter viraler Effekt auf die Lymphozyten konnte nicht festgestellt werden, so dass die Autoren davon ausgehen, dass lösliche Faktoren, welche von Leukozyten, insbesondere von den infizierten Makrophagen, freigesetzt werden, für das beobachtete Phänomen verantwortlich sind (Haagmans et al., 1996).

2.2.7.2 Veränderungen des Knochenmarks

Nur vereinzelt finden sich Hinweise auf typische FIP-Läsionen im Knochenmark, im Sinne von Nekrosen (Breuer et al., 1998; Weiss et al., 1980) und Granulomen (Hayashi et al., 1980). Meist wird allerdings von einer Hyperplasie der myeloischen Zellen, zum Teil mit Linksverschiebung zu Gunsten der Vorläufer neutrophiler Granulozyten, von vereinzelt lymphatischen Aggregaten oder Plasmazytose sowie von einer Hyperplasie der Megakaryozyten berichtet (Breuer et al., 1998; Feldmann und Jortner, 1964; Kipar et al., 1998; Montali und Strandberg, 1972).

Ein Nachweis von Coronavirus-spezifischem Antigen im Knochenmark konnte nicht erbracht werden (Kipar et al., 1998).

2.3 Zytokine

2.3.1 Allgemeines

Zytokine sind kleine lösliche und hochwirksame Polypeptide, welche von vielen kernhaltigen Zellen des Körpers, insbesondere von Entzündungszellen, synthetisiert und freigesetzt werden und der interzellulären Kommunikation dienen. Als pleiotrope regulatorische Proteine weisen sie weitreichende Effekte auf Zellwachstum und -differenzierung auf, vermitteln Immun- und Entzündungsreaktionen und beeinflussen die Hämatopoese sowie Heilungsvorgänge (Barreda et al., 2004; Bernad et al., 1994; Dunham, 1999; Heinrich et al., 1998; Mosmann und Sad, 1996; Murtaugh et al., 1996; Nicola, 1997; Oostendorp, 2003; Schijns und Bradley, 1997; Sudo et al., 2008).

Zytokine werden anhand ihrer Herkunft oder biologischen Wirkung, aber auch anhand ihrer Struktur und ihrer Rezeptoren eingeteilt. Zu den Hauptgruppen der Zytokine zählen die Interferone sowie hämatopoetische und klassische Wachstumsfaktoren. Bei Lymphokinen handelt es sich um Zytokine, welche von Lymphozyten sezerniert werden. Als Monokine werden solche Zytokine bezeichnet, die durch Monozyten freigesetzt werden (Dunham, 1999; Nicola, 1997; Oostendorp, 2003).

Unter Chemokinen werden Zytokine zusammengefasst, welche chemotaktisch Leukozyten zu ihrem Wirkungsort leiten und damit entscheidend als Entzündungsmediatoren wirken. Weiterhin spielen diese Proteine aber auch eine Rolle im Rahmen der Lymphozytenentwicklung und beeinflussen die Angiogenese, womit ihnen auch besondere Bedeutung bei der Tumorentstehung und dem Tumorstadium zukommt (Rottman, 1999). Verschiedene Pathogene, wie Viren und Protozoen, sind in der Lage Chemokine zu binden oder ihre Freisetzung zu induzieren und damit die Entzündungsreaktion ihres Wirts zu beeinflussen bzw. den Abwehrmechanismen zu entgehen (Cheung et al., 2005; Rottman, 1999).

Die Produktion eines Zytokins ist nicht auf einen spezifischen Zelltyp beschränkt, wodurch das Spektrum der Zielzellen sowie die Bandbreite ihrer Wirkung, insbesondere von strukturell unterschiedlichen Zytokinen, breit gefächert sind und

zum Teil sehr stark überlappen. Mit dieser Pleiotropie und Redundanz unterscheiden sie sich von den klassischen endokrinen Hormonen, die von spezialisierten Zellen produziert werden, auf spezifische Zielzellen wirken und eine deutliche spezifische Reaktion auslösen.

Im Vergleich zu den hormonproduzierenden Zellen sind die zytokinproduzierenden Zellen in der Regel in der Nachbarschaft der Zielzellen lokalisiert und entfalten eine parakrine Wirkung oder wirken autokrin auf sich selbst. Nur vereinzelte Zytokine, beispielsweise Erythropoetin, weisen eine endokrine Wirkung auf.

Zytokine werden in kleinen Mengen produziert und können gerichtet zu den entsprechenden Zielzellen sezerniert werden (Barreda et al., 2004; Dunham, 1999; Heinrich et al., 1998; Murtaugh et al., 1996; Nicola, 1997; Schijns und Bradley, 1997).

Zusätzlich können Zytokinwirkungen lokalisiert werden, indem die Botenstoffe durch zelluläre Matrixkomponenten abgefangen werden oder als zellmembranassoziierte Zytokine zur Verfügung stehen. Grundsätzlich verhindern zirkulierende, lösliche Zytokinrezeptoren, Bindungsproteine und sogar Rezeptorantagonisten eine unbeabsichtigte systemische Ausbreitung der Zytokine oder regulieren deren Konzentration. Durch die vorübergehende Expression von Zytokinrezeptoren auf den Zielzellen ist die Zytokinwirkung zusätzlich auch zeitlich begrenzt (Barreda et al., 2004; Dunham, 1999; Murtaugh et al., 1996; Nicola, 1997).

Durch die Bindung des Zytokins an seinen spezifischen Zelloberflächenrezeptor löst es eine intrazelluläre Signalkaskade aus, welche schließlich zur Aufregulation der Gentranskription mit folgender Proteinexpression und einer veränderten Zellfunktion führt (Barreda et al., 2004; Bradley, 2008; Dunham, 1999; Heinrich et al., 2003; Heinrich et al., 1998; Hilton, 1997; Murtaugh et al., 1996).

2.3.1.1 Bedeutung der Zytokine bei Krankheitsprozessen

Neben der Embryonalentwicklung und Organogenese haben Zytokine weitreichende Effekte auf die Hämatopoese und spielen eine bedeutende Rolle in der Entwicklung und Regulation der angeborenen und erworbenen Immunität (Barreda et al., 2004; Bernad et al., 1994; Dunham, 1999; Mohr et al., 2009; Mosmann und Sad, 1996; Oostendorp, 2003). In akuten Entzündungsreaktionen sind Zytokine, wie Interleukin-

1 (IL-1), Tumor-Nekrose-Faktor (TNF), Interleukin-6 (IL-6) und Interleukin-8 (IL-8) entscheidend an der lokal erhöhten Gefäßpermeabilität, an der Aufregulation von gefäßendothelialen Adhäsionsmolekülen und an der chemotaktischen Wirkung auf Entzündungszellen, aber auch zum Teil an der systemischen Akute-Phase-Reaktion beteiligt (Bradley, 2008; Cronstein, 2007; Dunham, 1999; Murtaugh et al., 1996; Scholz, 1996). Im Rahmen chronischer entzündlicher Prozesse tragen sie zu den katabolen Ereignissen wie Kachexie und Gewebszerstörung bei. Wundheilungsprozesse basieren auf verschiedenen Schritten, wie Zellteilung, -migration und -differenzierung. Verschiedenste Wachstumsfaktoren vermitteln die Einwanderung von Entzündungszellen und Fibroblasten in die Wundareale, stimulieren die Zellproliferation sowie Angiogenese und Vaskularisation, und beeinflussen die Produktion und den Abbau der extrazellulären Matrix (Cronstein, 2007; Dunham, 1999).

Da die Wechselwirkung der verschiedenen Zytokine im Körper unter anderem für das Gleichgewicht des Immunstatus, welches insbesondere im Rahmen von Erkrankungsprozessen gestört ist, verantwortlich sind, haben sich rekombinante Zytokine und ihre Antagonisten nicht nur in der Human-, sondern auch in der Tiermedizin als geeignet erwiesen, Immunantworten zu steigern oder herabzusetzen, um Reparations- und Entzündungsprozesse zu beeinflussen und dabei herkömmliche Medikamente abzulösen oder zu ergänzen (Bradley, 2008; Cronstein, 2007; Dunham, 1999; Dunham und Onions, 2001; Lin, 1992; Mosmann und Sad, 1996; Rose-John et al., 2006; Schijns et al., 1997; Scholz, 1996).

Hinsichtlich der Anwendung rekombinanter Zytokine bei der Katze, werden beispielsweise Erythropoetin bei nicht-regenerativen Anämien, Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) bei Neutropenie und Immunsuppression, Interferon-alpha (IFN- α) und Interferon-omega (IFN- ω) unterstützend bei viralen Infektionen und Interleukin-2 (IL-2) bei Katzen mit Fibrosarkomen untersucht (Dunham, 1999; Dunham und Onions, 2001; Gil et al., 2013; Lin, 1992). Die Resultate der Untersuchung und Klonierung von felinem Interleukin-18 (IL-18) deuten auf weitere neue Möglichkeiten, auch in Kombination mit Interleukin-12 (IL-12), in der antiviralen und antitumoralen Therapie der Katze hin (Ishizaka et al., 2001).

2.3.2 Interleukin-6

2.3.2.1 Allgemeines

Interleukin-6 (IL-6), auch bekannt als „B cell stimulatory factor (BSF-2)“, „B cell differentiation factor (BCDF)“, „Interferon- β 2 (IFN- β 2)“, „Hybridoma growth factor (HGF)“ oder „Hepatocyte-stimulating factor (HSF)“, besitzt pleiotrope Aktivität im Rahmen der Abwehrmechanismen des Immunsystems.

Seine Wirkungen wurden in verschiedenen Zellkulturassays untersucht. Neben dem Einfluss auf das Zellwachstum verschiedenster Zellkulturlinien fördert es auch die Differenzierung in Makrophagen, zytotoxische T-Zellen sowie neuronale Zellen.

Es beeinflusst ferner die Megakaryozytenreifung, die Immunglobulinproduktion sowie deren Sekretion durch Plasmazellen und die Osteoklastenaktivierung (Cronstein, 2007; Heinrich et al., 1998; Hirano et al., 1990; Mohr et al., 2009; Narazaki und Kishimoto, 1997a; Ohashi et al., 1989; Scholz, 1996; Wong und Clark, 1988).

Interleukin-6 wird von aktivierten Makrophagen, T- und B-Zellen, Fibroblasten und Endothelzellen sezerniert und wirkt auf eine Vielzahl von Zielzellen, unter anderem auf T- und B-Zellen, Fibroblasten, myeloische Vorläuferzellen und Hepatozyten (Cronstein, 2007; Dienz und Rincon, 2009; Heinrich et al., 1998; Hirano et al., 1990; Lin, 1992; Wong und Clark, 1988).

Neben IL-1 β und TNF, die ebenfalls zu den Monokinen gehören, beeinflusst insbesondere IL-6 die Synthese und Sekretion der in der Leber gebildeten Akute-Phase-Plasmaproteine als Reaktion auf Infektionen, traumatische Ereignisse sowie im Rahmen neoplastischer oder immunologischer Prozesse (Castell et al., 1989; Castell et al., 1988b; Cronstein, 2007; Heinrich et al., 1998; Hirano et al., 1990; Mohr et al., 2009; Narazaki und Kishimoto, 1997a; Scholz, 1996). Die Akute-Phase-Reaktion ist dabei durch Fieber, Leukozytose und eine erhöhte Synthese von C-reaktivem Protein, Serumamyloid A, Fibrinogen, α_1 -Antitrypsin, α_1 -Antichymotrypsin und Haptoglobin sowie eine verringerte Freisetzung von Albumin, Transferrin und Fibronectin charakterisiert (Castell et al., 1989; Castell et al., 1988b). Diese Proteine regen die Immunantwort durch Komplementaktivierung, Induktion proinflammatorischer Zytokine und Stimulation der Chemotaxis neutrophiler Granulozyten an, begrenzen den Gewebsschaden oder sind an der Entstehung einer

sekundären Amyloidose und Anämie im Rahmen chronischer Erkrankungen beteiligt. Damit scheint die Dysregulation von Interleukin-6 zu der Entstehung der systemischen und lokalen Symptome beizutragen (Cronstein, 2007; Scholz, 1996). Daneben wird diesem Zytokin eine sehr wichtige Rolle in der Pathogenese verschiedener Erkrankungen zugeschrieben, beispielsweise bei Autoimmunerkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis, der multiplen Sklerose oder der aplastischen Anämie, bei lymphoiden Reaktionen, bei proliferativen Glomerulonephritiden, aber auch im Rahmen von Osteoporose, asthmatischen Erkrankungen oder Kolonkarzinomen (Cronstein, 2007; Dienz und Rincon, 2009; Gu et al., 2008; Hirano et al., 1990; Mohr et al., 2009; Narazaki und Kishimoto, 1997a; Rose-John et al., 2006; Scholz, 1996). Ferner wurde eine Aufregulierung des IL-6-Gens in verschiedenen Tumorzellen und durch Lipopolysaccharide (LPS) beobachtet (Hirano et al., 1990; Mohr et al., 2009; Narazaki und Kishimoto, 1997a).

Als zirkulierendes endogenes Pyrogen vermittelt Interleukin-6 Fieber im Rahmen von Infektionen und entzündlichen Prozessen (Rummel et al., 2006).

Einen entscheidenden Einfluss soll IL-6 im Rahmen der Stammzellentwicklung, u.a. der Hämatopoese, haben (Bernad et al., 1994; Hirano et al., 1990; Oostendorp, 2003; Scholz, 1996; Wong und Clark, 1988).

Insbesondere scheint es die Erythropoese zu hemmen und eher stimulierend auf die granulozytären und monozytären Vorläufer zu wirken (Kyoizumi et al., 1993; Patchen et al., 1991; Pojda und Tsuboi, 1990). Außerdem scheint es eine Rolle in der Freisetzung von hämatopoetischen Zellen aus den unterschiedlichen Nischen innerhalb des Knochenmarks und aus dem Knochenmark ins periphere Blut durch Aufregulierung der Matrix-Metalloproteinasen-2 und -9 (MMP-2 und -9)-Sekretion und der damit verbundenen Auflösung von extrazellulärer Matrix und Basalmembranen, zu spielen (Janowska-Wieczorek et al., 1999). Dieser Eigenschaft wird insbesondere im Rahmen entzündlicher und autoimmuner Prozesse eine Beteiligung an der lokalen Gewebsschädigung zugesprochen (Cronstein, 2007).

Die Signaltransduktion erfolgt über die Bindung des Zytokins an den Ligandbindenden Rezeptor (IL-6R), welcher zusätzlich an ein homodimerisierendes, signalübertragendes Transmembranprotein (gp130) assoziiert, wodurch ver-

schiedene Signalübertragungswege aktiviert werden können. Dies kann über den herkömmlichen Weg mittels membrangebundenem Rezeptor oder über „Trans-Signaling“ in Verbindung mit einem löslichen IL-6-Rezeptor erfolgen (Cronstein, 2007; Heinrich et al., 2003; Heinrich et al., 1998; Hirano et al., 1997; Narazaki und Kishimoto, 1997b; Rose-John et al., 2006; Scholz, 1996). Der membrangebundene Rezeptor wird überwiegend von Hepatozyten, Makrophagen und einigen Lymphozyten exprimiert, wodurch die konventionelle Signalübertragung auf diese Zellen beschränkt ist. Die lösliche Form des Rezeptors entsteht durch proteolytische Spaltung oder Translation alternativ gespleißter mRNA und ist in den meisten Körperflüssigkeiten zu finden (Cronstein, 2007; Heinrich et al., 2003; Heinrich et al., 1998; Rose-John et al., 2006). Aufgrund der ubiquitären Expression von gp130 wird durch das „Trans-Signaling“ die IL-6-Aktivität in Geweben ohne IL-6-Rezeptorexpression ermöglicht (Cronstein, 2007; Dienz und Rincon, 2009; Rose-John et al., 2006). Da IL-6 neben den proinflammatorischen auch antiinflammatorische Wirkungen induziert und das Verhältnis dieser beiden Effekte entscheidend die Entwicklung einer chronischen Entzündung und Erkrankung beeinflusst, könnte insbesondere das „Trans-Signaling“ eine wichtige Rolle in der Verschiebung der akuten zur chronischen Entzündung spielen. Beim Menschen werden bei chronischen Erkrankungen neben lokal erhöhtem IL-6 oft auch erhöhte IL-6-Serum-Spiegel gemessen (Cronstein, 2007; Rose-John et al., 2006; Scholz, 1996).

Auch bei metabolischen Erkrankungen, einschließlich Diabetes Typ 2, welche mit einer geringgradigen systemischen Entzündungsreaktion verlaufen, konnten erhöhte IL-6-Spiegel festgestellt werden. Dabei ergaben Untersuchungen, dass auch von Muskelzellen produzierte Myokine, unter anderem Interleukin-6, durch ihre den Stoffwechsel beeinflussende Wirkung eine Rolle am Krankheitsgeschehen spielen könnten (Pedersen, 2007).

Im Gegensatz dazu wirkt lösliches gp130 (sgp130) hemmend auf die IL-6-Signalkaskade (Cronstein, 2007; Heinrich et al., 2003; Heinrich et al., 1998). Deshalb ist der Einsatz von löslichem gp130 ein vielversprechender Ansatz insbesondere selektiv das „Trans-Signaling“ zu antagonisieren (Rose-John et al., 2006). Verschiedene Mitglieder der IL-6-Familie verwenden in Kombination mit dem

jeweiligen zytokinspezifischen Rezeptor gp130 für die Signaltransduktion, was die funktionelle Redundanz der Zytokin-Familie erklären könnte (Cronstein, 2007; Heinrich et al., 2003; Heinrich et al., 1998; Hirano et al., 1990; Scholz, 1996).

2.3.3 Rolle der Zytokine in der Pathogenese der FIP

Verschiedene Untersuchungen konnten den von FIPV-infizierten Makrophagen sezernierten Zytokinen eine wichtige Rolle in der Pathogenese der FIP zuschreiben. Eine ausgedehnte Untersuchung zur Charakterisierung der FIP-Läsionen und deren Pathogenese postulierte einen bedeutenden Einfluss von TNF in der Pathogenese der FIP, insofern dass FIPV-infizierte Monozyten über die Freisetzung des Zytokins Makrophagen aktivieren und damit auch eine Aufregulierung von MMP-9 verursachen und dies zusammen mit einer Aufregulierung der Adhäsionsmoleküle auf Endothelzellen und einer erhöhten Permeabilität entscheidenden Einfluß an der Entstehung der Vaskulitits und der typischen Ergüsse hat. Demnach exprimieren FIPV-infizierte, aktivierte Makrophagen neben TNF und IL-1 β CD 18, womit eine gesteigerte Adhäsion und Auswanderung der Makrophagen ermöglicht wird. Die zusätzliche Aufregulierung von MMP-9 führt durch den Abbau von Kollagen IV zur Destruktion der vaskulären Basalmembran (Kipar, 2003).

In einer anderen Untersuchung konnte gezeigt werden, dass virusinfizierte Makrophagen „neutrophil survival factors“, unter anderem TNF, GM-CSF und G-CSF, produzieren und damit auf neutrophile Granulozyten wirken und deren Überlebensdauer erhöhen. Dies könnte den für eine virale Infektion unüblichen und relativ hohen Gehalt an neutrophilen Granulozyten in den granulomatösen Veränderungen im Rahmen der FIP erklären (Takano et al., 2009).

Weiterhin wurde eine durch die erhöhte TNF-Produktion in den FIPV-infizierten Makrophagen erhöhte Expression von fAPN, welche als Virusrezeptor dient, festgestellt, wodurch wiederum eine gesteigerte Virusvermehrung ausgelöst wird. Dieser Vorgang ließ sich durch die Zugabe von Antikörpern triggern. Dadurch ergaben sich erneut Hinweise auf ein ADE. TNF spielt demnach eine Rolle im Fortschreiten der FIP durch Erhöhung der Virussensitivität infolge einer aufregulierten Virusrezeptorexpression in Makrophagen (Takano et al., 2007b).

Es wurde aber auch vermutet, dass die TNF-Sekretion der FIPV-infizierten Makrophagen zu einer TNF-Expression in Endothelzellen und glatten Muskelzellen führt und damit eine weitere Makrophagenaktivierung und eine gesteigerte Virusreplikation ausgelöst wird (Kipar, 2003; Kipar et al., 2005). Als weitere mögliche Wirkungen des von FIPV-infizierten Monozyten sezernierten TNFs wurde die Aktivierung der Mikroglia mit folgender Gliose und die Beteiligung an der Entstehung des Fiebers aufgeführt (Kipar, 2003).

Eine Untersuchung zum immunhistologischen Nachweis von TNF in der Leber von FIP-Katzen konnte TNF ebenfalls eine bedeutende Rolle in der Pathogenese der FIP-Läsionen zuschreiben. Die Autorin fand heraus, dass einwandernde aktivierte Makrophagen überwiegend im Portalvenenbereich während der Exozytose in erhöhtem Maße TNF exprimieren, was zur Endothelzellaktivierung und einer daraus resultierenden, gesteigerten Auswanderung von Leukozyten führt. Schließlich kommt es zur selbsterhaltenden Vaskulitis mit folgender Veränderung der zellulären Zusammensetzung des entzündlichen Infiltrats und zur Granulombildung, oft mit zentraler Nekrose. Die Untersuchung bietet zudem Hinweise darauf, dass eine Mesothelzellaktivierung und Aufregulation der TNF-Expression mit dem Vorliegen von Perihepatitiden und dem Bestehen eines Bauchhöhlenergusses vergesellschaftet sind. Der Nachweis der TNF-Expression in Hepatozyten wurde aber nicht als FIP-typische Veränderung interpretiert (Herrmann, 2010).

Andere Untersuchungen ergaben Hinweise darauf, dass von virusinfizierten Makrophagen produziertes TNF die Apoptose von Lymphozyten, insbesondere CD8⁺-Zellen, induziert und zu der bei FIP auftretenden Lymphozytendepletion und Lymphopenie führt und somit zu einer herabgesetzten zellvermittelten Immunität beiträgt (Takano et al., 2007a). Aber auch aktivierte T-Zellen könnten an der erhöhten TNF-Expression, welche zur Apoptose führt, beteiligt sein (Dean et al., 2003). Eine andere Arbeitsgruppe untersuchte ebenfalls die Ursache für die Apoptose und Depletion von T-Zellen. Sie kamen ebenso zu dem Schluß, dass lösliche Botenstoffe dafür verantwortlich sind. Sie konnten aber nur geringe Mengen von TNF und TGF- β feststellen, so dass sie andere Faktoren vermuteten (Haagmans et al., 1996).

So wurde beispielsweise auch der durch das FIPV-bedingten Sekretion von felinem IL-1 β in Alveolar- und Peritonealmakrophagen eine Beteiligung an den Gefäßveränderungen zugeschrieben (Schijns et al., 1997).

Eine andere Studie untersuchte die Expression von IL-1 β in der Leber von an FIP erkrankten Katzen. Es gelang der immunhistologische Nachweis des Zytokins in Kupffer-Zellen und Makrophagen in FIP-Granulomen. Die Pathogenese der FIP betreffend wurden vorwiegend die Stimulation der Hepatozyten im Rahmen der Produktion der Akute-Phase-Proteine sowie systemische Wirkungen hinsichtlich beobachteter Allgemeinsymptome, insbesondere die Beteiligung an der Fieberentstehung, vor allem im Zusammenhang mit Wechselwirkungen von verschiedenen Zytokinen, unter anderem TNF und IL-6, diskutiert (Liebner-Keller, 2010).

Auch andere Publikationen gehen davon aus, dass es sich nicht nur um einzelne Botenstoffe handelt, die an den komplexen Veränderungen der Erkrankung beteiligt sind, sondern dass vielmehr die Wechselwirkung der verschiedenen Zytokine bzw. deren Regulation eine besondere Rolle hinsichtlich der Pathogenese spielt (Kipar, 2003; Kipar et al., 2005; Kipar und Meli, 2014; Kipar et al., 2006).

Die gemeinsame Wirkung von TNF, IL-1 β und IL-6 führt zur Rekrutierung von Monozyten und Makrophagen sowie zur Differenzierung von Monozyten in Makrophagen und könnte dadurch zur Aufrechterhaltung der Entzündung und Voraussetzung für die Virusreplikation beitragen. Die zunehmende Zahl an B-Zellen und Plasmazellen in Granulomen ließe sich ebenfalls durch die gemeinsame Wirkung derselben Zytokine auf die Proliferation und Differenzierung von B-Zellen erklären (Kipar, 2003). Außerdem entstehen durch die Expression von TNF, IL-1 β und IL-6 interendotheliale Lücken. Die Peritonealexsudatzellen des dadurch entstehenden modifizierten Transsudates sowie aktivierte Mesothelzellen könnten über eine fortgesetzte Zytokinfreisetzung zur weiteren Rekrutierung von Entzündungszellen und damit zur Entstehung des Aszites und der Peritonitis beitragen (Kipar, 2003).

Die Voraussetzung für die Virusreplikation und die Entstehung granulomatöser Läsionen könnte durch die Proliferation, Reifung und Aktivierung myelomonozytärer

Zellen im Knochenmark durch die systemische Zytokinwirkung von TNF, IL-1 β und IL-6 zusammen mit G-, M- und GM-CSF geschaffen werden. Insbesondere TNF scheint GM-CSF-produzierende Zellen zur Sekretion anzuregen, was zu einer erhöhten Myelomonozytopoese führt (Kipar, 2003; Kipar und Meli, 2014; Kipar et al., 2006).

Weiterhin sollte die FIPV-Infektion der Monozyten zu einer erhöhten Freisetzung von IL-6 führen, was eine Differenzierung der Monozyten zu Makrophagen auslöst. Zusätzlich kommt es zu einer erhöhten Permeabilität der Gefäßendothelien und damit wie im Rahmen der TNF-Wirkung, zur Entstehung der Körperhöhlenergüsse. IL-6 ist ferner für die Ausdifferenzierung von B-Zellen zu Plasmazellen und die Freisetzung von neutrophilen Granulozyten aus dem postmitotischen Pool des Knochenmarks und aus der randständigen Position in Gefäßen verantwortlich und trägt damit erheblich zu der veränderten Zusammensetzung der Infiltrate und der Neutrophilie bei (Kipar, 2003).

Entgegen der Annahme, dass es sich bei der FIP um eine TH2-vermittelte Erkrankung handelt, konnte in einer Untersuchung eine allgemeine Immunsuppression mit herabgesetzter Zytokinexpression in Makrophagen und T-Zellen festgestellt werden. Auffällig war aber eine erhöhte IL-6-Aktivität (Gunn-Moore et al., 1998a). Abnorm hohe IL-6-Spiegel konnten auch in anderen Untersuchungen im Serum und in Aszitesflüssigkeit von FIP-Katzen festgestellt werden. Die Korrelation zwischen dem erhöhten IL-6-Spiegel in der Aszitesflüssigkeit und dem Albumin-Globulin-Verhältnis im Serum der untersuchten FIP-Katzen lies die Autoren eine Beteiligung der IL-6-Produktion an einer erhöhten Produktion und Freisetzung von Akute-Phase-Proteinen und Immunglobulinen vermuten. Synergistische Effekte von IL-1 und IL-6, die von FIPV-infizierten Makrophagen sezerniert werden, wurden in diesem Zusammenhang als Ursache für die polyklonale B-Zell-Aktivierung diskutiert und könnten zusammen mit TNF zu den FIP-assoziierten Gefäßläsionen und der Granulombildung beitragen (Goitsuka et al., 1990; Kipar et al., 2005; Kipar et al., 2006; Ohashi et al., 1989; Schijns et al., 1997).

In einer weiteren Untersuchung wurden insbesondere IL-6, IL-1 β und die Chemokine MIP-1 α und RANTES als Schlüsselzytokine in der Immunpathogenese der FIP, und insbesondere der neurologischen Form, vermutet (Foley et al., 2003).

Auch das Verhältnis von Interleukin-10 zu Interleukin-12 scheint eine wichtige Rolle in der Entwicklung der FIP-Läsionen zu spielen. Dabei könnte die Aufregulation von IL-10 zu der wirksamen T- und B-Zell-Antwort mit allgemeiner T- und B-Zell-hyperplasie führen, wie es bei Katzen mit FCoV-Infektion ohne FIP-typischem Erscheinungsbild beobachtet werden konnte. Die Entstehung der FIP-Läsionen wurde hingegen dem Vorliegen der Makrophagenaktivierung in Kombination mit einer T- und B-Zell-Depletion und einer reduzierten IL-12-Produktion in lymphatischen Geweben zugeschrieben (Dean et al., 2003; Kipar et al., 2006).

Der vermehrten Freisetzung von IL-10 kommt eine Beteiligung an der Pathogenese zu, da es zu einer herabgesetzten Expression von IL-1 β , IL-6, TNF, G- und GM-CSF sowie zu einer erhöhten Phagozytosefähigkeit und zu einer Aufregulierung der Adhäsionsmoleküle führt. Damit weist es zum einen eine bedeutende Rolle an der Entstehung der Granulome auf und zum anderen unterstützt es die Virusphagozytose und -weitergabe. Auch kommt es zu einer Differenzierung der aktivierten B-Zellen zu Plasmazellen, was wiederum die B-Zellakkumulation in den Granulomen erklärt (Kipar, 2003).

Weitere Untersuchungen bestätigten die vermutliche Beteiligung der Zytokinregulation hinsichtlich der Entwicklung nach FCoV-Infektion. Insbesondere IFN- γ scheint diesbezüglich eine besondere Rolle zu spielen (Gelain et al., 2006; Giordano und Paltrinieri, 2009; Kiss et al., 2004).

Zusammenfassend wurden in den verschiedenen Publikationen die bedeutende Rolle insbesondere der Aktivierung von Monozyten und Makrophagen und deren veränderte Zytokinexpression bei der Entwicklung des Krankheitsbildes dargestellt (Kipar und Meli, 2014). Außerdem konnte die Aktivierung der p38 MAPK (mitogen-activated protein kinases)-Signalkaskade durch das FIPV als entscheidender Schritt in der Regulation der Produktion proinflammatorischer Zytokine festgestellt werden. Im

Rahmen dieser Untersuchungen wurden auch spezifische p38 MAPK-Hemmer (Pyridinylimidazol-Hemmer) eingesetzt, die insbesondere die TNF- und IL-1 β -Produktion herabsetzten (Regan et al., 2009).

3 Material und Methoden

3.1 Untersuchungsmaterial

Als Untersuchungsmaterial dienten an FIP erkrankte Katzen aus dem Sektionsgut des Instituts für Veterinär-Pathologie der Justus-Liebig-Universität Gießen, die in den Jahren 2009 bis 2011 im Rahmen der Routinediagnostik seziiert wurden.

In die Untersuchung wurden insgesamt 32 Katzen einbezogen, die sowohl makroskopisch und/oder histologisch typische FIP-Läsionen aufwiesen und bei denen intraläsional felines Coronavirus-Antigen immunhistologisch nachgewiesen werden konnte. Pro Katze wurde Knochenmark aus Röhrenknochen (Knochenmarkszylinder) und spongiöses Mark mehrerer Lokalisationen histologisch untersucht (Abbildung 3.1) und für die weitere Auswertung und immunhistologische Aufarbeitung ausgewählt.

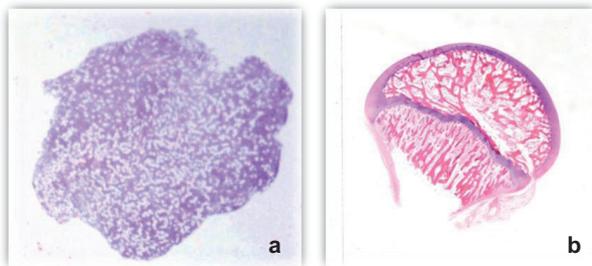


Abbildung 3.1: Beispiel eines Knochenmarkszylinders (Röhrenmark) (a) und eines Anschnitts eines Femurkopfes (spongiöses Knochenmark) (b), H&E.

Das Material der Vergleichskatzen stammt von Katzen, die keine FIP aufwiesen. Diese Tiere wurden abhängig von der Erkrankungs- und Todesursache in vier Gruppen eingeteilt.

Katzen, die einem Trauma erlagen oder eine primäre Herzveränderung zeigten, ohne Hinweise einer weiteren Erkrankung, wurden der Gruppe „gesund“ (diese Tiere kommen einer echten Kontrollgruppe am Nächsten, bei der davon ausgegangen

werden kann, dass das Knochenmark weitgehend unverändert und dem Alter entsprechend aktiv ist) zugeteilt.

Katzen mit entzündlichen Veränderungen, bei denen zum Teil eine infektiöse Ätiologie (außer FIP) nachgewiesen werden konnte, wurden in die Gruppe „Entzündung/Infektion“ eingeteilt. Katzen, welche Tumore aufwiesen, wurden in die Gruppe „Neoplasie“ und Katzen mit anderen Erkrankungen, die sich nicht den bereits genannten Gruppen zuordnen ließen, in eine separate Gruppe („andere“) eingeordnet.

Entsprechend der FIP-Gruppe wurden für diese Gruppen ebenfalls Knochenmark aus Röhrenknochen sowie spongiöses Mark untersucht.

3.2 Signalement, Vorbericht und Diagnosen

Die Angaben zum Signalement und zum Vorbericht sowie den Diagnosen wurden den Sektionsunterlagen des Instituts für Veterinär-Pathologie der Justus-Liebig-Universität Gießen entnommen und zum großen Teil selbst erhoben. Die histologische und immunhistologische Aufarbeitung wurde erneut durchgeführt und mit den vorhandenen Diagnosen abgeglichen.

3.3 Bearbeitung der Proben für die histologische und immunhistologische Untersuchung

Die Gewebeproben wurden 24 bis 72 Stunden in 10 %igem Formalin fixiert, anschließend in Gewebekapseln eingelegt und in einem Gewebeentwässerungs- und Einbettungsautomaten (Autotechnikon, Tissue-Tek® VIP™ 5Jr., Sakura Finetek Germany GmbH, Staufen) routinemäßig bearbeitet. Von den dadurch hergestellten in Paraffin eingebetteten Gewebeproben wurden mittels Rotationsmikrotom (Leica RM 2255, Leica Biosystems Nussloch GmbH, Nussloch) histologische Schnitte angefertigt, die auf StarFrost® (Engelbrecht, Edermünde)- beziehungsweise SuperFrost® Plus-Objekträger (Langenbrinck, Emmendingen) aufgezogen und sowohl mit Hämatoxylin-Eosin (H&E) gefärbt (StarFrost® Plus-Objekträger) als auch für die Immunhistologie (SuperFrost® Plus-Objekträger) verwendet wurden. Dabei wurde

besonders darauf geachtet, die Schnitte so dünn wie möglich herzustellen (Einstellung des Mikrotoms: 1 Mikrometer).

3.3.1 Entkalkung mit EDTA

Die 24 - 72 Stunden fixierten Proben des spongiösen Knochenmarks wurden mittels Diamantband-Pathologiesäge (EXAKT, Norderstedt, Deutschland) in 3 - 5 mm dicke Scheiben gesägt und weitere 24 - 72 Stunden in 10 %igem Formalin fixiert. Für die Entkalkung wurde Dinatrium-Ethylendiamidtetraessigsäure (EDTA) verwandt.

Die Dinatrium-EDTA-Lösung wurde in Anlehnung an folgendes Protokoll (siehe auch unter 9.2 im Anhang) hergestellt (Lang, 2006).

- In einen Weithals-Erlenmeyerkolben (2000 ml) wurden 100 g Na_2EDTA in 200 ml Aqua dest. eingewogen.
- Die zunächst trübe Lösung wurde bis zur Klärung auf einem beheizbaren Magnetrührer (MR 3001 K, Heidolph Instruments GmbH & Co.KG, Schwabach) unter Zugabe von 50 ml 4 N NaOH gerührt.
- Nach dem anschließenden Auffüllen mit Aqua dest. auf 1800 ml wurden erneut etwa 50 ml 4 N NaOH dazugegeben, das Volumen auf 2000 ml ergänzt und der pH-Wert unter Zuhilfenahme eines pH-Meters (CG 820, Schott Geräte, Hofheim) mit 1 N NaOH auf 7,4 eingestellt.

Zur Entkalkung wurden die Gewebekapseln mit den enthaltenden Knochenmarksproben in eine im Institut angefertigte Kunststoffhalterung eingesetzt und in der EDTA-Lösung bei Raumtemperatur für zwei bis sieben Tage abhängig von der Beschaffenheit und Struktur des Knochens bis zur Schneidbarkeit des Knochens inkubiert. Um eine möglichst gute Entkalkung und Umspülung der Gewebeproben zu erreichen wurde der Behälter mit der EDTA-Lösung auf einem Schüttler (Köttermann) dauerhaft plaziert und die Flüssigkeit in Bewegung gehalten. Kleinere kortikale Strukturen wurden zusätzlich auch nach der Entkalkung noch mit einer Mikrotomklinge entfernt. Anschließend erfolgte ein Wässerungsschritt unter langsam fließendem Leitungswasser für etwa 20 min und danach in frischem stehenden Wasser für 16 - 24 Stunden. Erst danach wurden die derart behandelten

Knochenmarksproben entsprechend den Organproben und den Knochenmarkszylindern aus den Röhrenknochen in Paraffin eingebettet und histologische Schnitte angefertigt.

3.4 Immunhistologie

Für die immunhistologischen Untersuchungen wurden Schnitte auf SuperFrost® Plus-Objektträger (Langenbrinck, Emmendingen) aufgezogen, bei Raumtemperatur über Nacht getrocknet und am folgenden Tag weiter bearbeitet. Die Proben wurden zum Nachweis von feline IL-6 und auf das Vorliegen von Coronavirusantigen (FCoV) untersucht.

3.4.1 Seren

Die verwendeten Seren sind in Tabelle 3.1 aufgeführt.

Tabelle 3.1: In der Immunhistologie verwendete Seren.

Serum	Bezugsquelle, Bestellnummer	Konzentration	Verwendung
Donor Horse Serum	PAA Laboratories GmbH, Cölbe, Deutschland; B15-023, 500 ml	100 %	Blocken (IL-6)
Rattenserum	PAA Laboratories GmbH, Cölbe, Deutschland; B11-037, 100 ml	10 % in TBS	Blocken (FCoV)
Bovines Serum Albumin (IgG-Free, Protease-Free BSA)	Jackson ImmunoResearch Laboratories Pennsylvania, USA; 001-000-162, 50 g	1 % in TBS	Antikörperansatz

IgG: Immunglobulin G; IL: Interleukin, FCoV: Felines Coronavirus

3.4.2 Antiseren

3.4.2.1 Primärantikörper

Die verwendeten Primärantikörper sind in Tabelle 3.2 aufgeführt.

Tabelle 3.2: In der Immunhistologie verwendete Primärantikörper.

Antikörper	Bezugsquelle, Bestellnummer	Verdünnung	Nachweis- methode	Vorbe- handlung	Blocken
Ziege anti-felines IL-6 (goat IgG)	R&D Systems Hamburg, Deutschland; AF 2305	1:100 in TBS -1 % BSA	ABC	Target Retrieval (pH 9)	Pferde- serum 100 %
Isolierte IgG- Fraktion aus Ziegenserum	(Liebner-Keller, 2010)	1:3000 in TBS-1 % BSA	Negativkontrolle für IL-6		
Maus anti-felines Coronavirus (FCV3-70)	Custom Monoclonals Int., Sacramento, CA, USA	1:80 in TBS -1 % BSA	PAP	Zitrat- puffer (pH 6)	Ratten- serum 10 %
T1	(Hirschberger, 1987)	1:80 in TBS -1 % BSA	Negativkontrolle für FCV3-70		

IL: Interleukin, ABC: Avidin-Biotin-Enzymkomplex , PAP: Peroxidase-anti-Peroxidase, TBS: Tris-buffered saline, BSA: bovines Serumalbumin, T1: gegen ein Oberflächenantigen von Thymus-Lymphozyten von Hühnern gerichteter, monoklonaler Antikörper

3.4.2.2 Sekundärantikörper

Die verwendeten Sekundärantikörper sind in Tabelle 3.3 aufgeführt.

Tabelle 3.3: In der Immunhistologie verwendete Sekundärantikörper.

Antikörper	Bezugsquelle, Bestellnummer	Verdünnung
biotinyliertes Pferd anti-Ziege IgG (H+L)	Vector Laboratories, USA; BA-9500	1:100 in TBS-1 % BSA
Ratte anti-Maus IgG (H+L)	Jackson ImmunoResearch Laboratories Pennsylvania, USA; 415-005-166	1:100 in TBS-1 % BSA

Ig: Immunglobulin, TBS: Tris-buffered saline, BSA: bovines Serumalbumin, H+L: schwere und leichte Kette

3.4.2.3 Tertiärantikörper und Detektionssysteme

Die verwendeten Tertiärantikörper/Detektionssysteme sind in Tabelle 3.4 aufgeführt.

Tabelle 3.4: In der Immunhistologie verwendete Tertiärantikörper / Detektionssysteme.

Antikörper/Detektionssystem	Bezugsquelle, Bestellnummer	Verdünnung
Vectastain® ABC KIT (Standard)	Vector Laboratories, USA; PK-4000	1:100 in TBS-1 % BSA
PAP-Komplex (Maus) - HRPO (Meerrettichperoxidase)	Jackson ImmunoResearch Laboratories Pennsylvania, USA; 223-005-024	1:500 in TBS-1 % BSA
Vectastain® ABC-AP KIT	Vector Laboratories, USA; PK-5000	1:100 in TBS-1 % BSA

ABC: Avidin-Biotin-Enzymkomplex, PAP: Peroxidase-anti-Peroxidase, AP: Alkalische Phosphatase

3.4.2.4 Antigendemaskierung

Die verwendeten Demaskierungsmethoden sind in Tabelle 3.5 aufgelistet.

Tabelle 3.5: In der Immunhistologie verwendete Demaskierungsmethoden.

Vorbehandlung	Konzentration	Methode	Dauer
Target Retrieval® Solution pH 9	Dako, Hamburg „Ready to use solution“	Bei 97 °C im Wasserbad	25 min
Zitratpuffer (pH 6)	10 mM	Bei 97 °C im Wasserbad	25 min

3.4.3 Immunhistologischer Nachweis von feline IL-6

Der Nachweis des feline IL-6-Antigens erfolgte unter Anwendung der Avidin-Biotin-(ABC)-Methode mit einem polyklonalen Antikörper (Ziege anti-feline IL-6, AF 2305, R&D Systems, Hamburg).

- Die Schnitte wurden 3 x 3 Minuten bei Raumtemperatur in Xylol-Ersatz (Roti-Histol® Carl Roth GmbH & Co KG, Karlsruhe) entparaffiniert.
- Darauf folgte das Entfernen des Xylol-Ersatzes und die Rehydrierung des Gewebes in einer absteigenden Alkoholreihe (2 x Isopropanol, 1 x 96 % Ethanol, 1 x 80 % Ethanol) für jeweils 3 Minuten bei Raumtemperatur.
- Die Inaktivierung der endogenen Peroxidase wurde in Methanol mit 0,5 % frisch zugesetztem H₂O₂ (Perhydrol® 30 % H₂O₂ p.a.; Merck KGaA, Darmstadt) bei Raumtemperatur durchgeführt.
- Danach wurden die Schnitte in TBS (pH 7,6; siehe unter 9.2 im Anhang) 2 x 5 Minuten gewaschen.
- Zur Antigendemaskierung wurde Target Retrieval® (S2368, Dako Deutschland GmbH, Hamburg) eingesetzt. Dazu wurden die Schnitte in Plastikkuvetten mit vorgewärmtem Target Retrieval® pH 9 eingebracht und 25 Minuten im Wasserbad (Lauda Thermostat, Dr. R. Wobser KG, Messgerätekwerk Lauda) bei 97 °C inkubiert. Zum Abkühlen verblieben die Schnitte für 15 Minuten bei

Raumtemperatur im Target Retrieval® in der Plastikkuvette und wurden anschließend 3 x für 5 Minuten in TBS gewaschen.

- Die Objektträger wurden auf mit TBS benetzte Coverplates™ (Thermo Scientific, Dreieich) aufgebracht und in Sequenza™-Einsätze eingesetzt. Es folgte ein Waschschriff durch Einbringen von 2 ml TBS in die Coverplates™ für 5 min bei Raumtemperatur.
- Zum Blocken unspezifischer Bindungen wurden die Schnitte mit 100 % Pferdeserum für 25 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert.
- Anschließend wurde der polyklonale Primärantikörper Ziege anti-felines IL-6, 1:100 in TBS-1 % BSA verdünnt, respektive das Kontroll-Ziegen-IgG (Liebner-Keller, 2010) in der entsprechenden Konzentration (3 mg/ml; verdünnt 1:3000 mit TBS-1 % BSA) aufgetragen und für 12 - 18 Stunden bei 4 °C inkubiert.
- Abwechselnd mit je dreimaligem Waschen, wie bereits beschrieben, wurden der Sekundärantikörper Pferd anti-Ziege-IgG (biotinyliert) sowie der ABC-Komplex aufgetragen und jeweils für 30 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert.
- Nach zweimaligem Waschen wurden die Coverplates™ aus ihrer Halterung entnommen und die Objektträger abgelöst, welche in eine Kuvette mit frischem TBS eingesetzt und für 5 Minuten bei Raumtemperatur belassen wurden.
- Unter ständigem Rühren mittels eines Magnetrührers erfolgte die 10-minütige Inkubation der Schnitte mit dem Chromogen 0,05 % 3,3'-Diaminobenzidin-tetrahydrochlorid (DAB, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim) und frisch zugesetztem 0,01 % H₂O₂ (Perhydrol® 30% H₂O₂ p.a., Merck KGaA, Darmstadt) in 0,1 M Imidazolpuffer (pH 7,1; siehe unter 9.2 im Anhang) bei Raumtemperatur.
- Es folgte erneut dreimaliges Waschen in TBS sowie einmal in Aqua dest. für jeweils 5 Minuten bei Raumtemperatur.
- Zur Entfernung des Formalinpigments wurden die Schnitte 5 Minuten bei Raumtemperatur einer Kardasewitsch-Behandlung unterzogen (siehe unter 9.2 im Anhang).
- Erneut erfolgte ein Waschschriff mit Aqua dest. für 5 Minuten bei Raumtemperatur.

- Als Gegenfärbung wurde Papanicolaous Hämatoxylin (10 ml + 90 ml Aqua dest.; siehe unter 9.2 im Anhang; Papanicolaous Lösung 1b Hämatoxylinlösung S, Merck KGaA, Darmstadt) verwendet, in dem die Schnitte für ca. 20 Sekunden bei Raumtemperatur inkubiert wurden.
- Anschließend wurden die Schnitte für 5 Minuten bei Raumtemperatur in lauwarmen Leitungswasser gebläut.
- Es schloss sich erneutes Waschen in Aqua dest. an, wie oben beschrieben.
- In der aufsteigenden Alkoholreihe (1 x 50 %, 1 x 70 %, 1 x 80 %, 1 x 96 % Ethanol und 2 x Isopropanol) erfolgte die Entwässerung für jeweils 3 Minuten bei Raumtemperatur.
- Die Schnitte wurden anschließend für 3 x 3 Minuten bei Raumtemperatur in Xylol-Ersatz (Roti-Histol, Carl Roth GmbH & Co.KG, Karlsruhe) geklärt.
- Abschließend wurden die Schnitte in Xylol verbracht und in einem Eindeckautomaten (Tissue-Tek[®], Sakura Finetek Germany GmbH, Staufen) mit Folie (Tissue-Tek[®] SCA[™] Eindeckfilm, Sakura Finetek Germany GmbH, Staufen) überzogen.

3.4.4 Immunhistologischer Nachweis von FCoV-Antigen

Der Nachweis des FCoV-Antigens erfolgte unter Anwendung der Peroxidase-anti-Peroxidase-(PAP)-Methode mit einem monoklonalen Antikörper (FCV3-70; Custom Monoclonals International), welcher gegen das 50 kD große Nukleokapsidprotein gerichtet ist.

- Die ersten vier Schritte bis zur Inaktivierung der endogenen Peroxidase und dem folgenden Waschschrift erfolgten wie unter 3.4.3 beschrieben.
- Die Antigendemaskierung erfolgte nach dem gleichen Prozedere, wie bereits unter 3.4.3. beschrieben, allerdings kam statt Target Retrieval[®] (S2368, Dako Deutschland GmbH, Hamburg) Zitratpuffer mit pH 6 zum Einsatz (siehe unter 9.2 im Anhang).
- Danach wurden die Objektträger ebenso in die Sequenza[™]-Einsätze verbracht und gewaschen wie unter 3.4.3 beschrieben.

- Zum Blocken unspezifischer Bindungen wurden die Schnitte mit 10 % Rattenserum in TBS für 10 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert.
- Anschließend wurde der monoklonale Primärantikörper Maus anti-FCoV (FCV3-70; 1:100 in TBS-1 % BSA verdünnt), respektive der Kontrollantikörper T1 (monoklonal, gegen ein Oberflächenantigen von Hühner-T-Lymphozyten gerichtet (Hirschberger, 1987)) in der gleichen Konzentration (1:80 in TBS-1%BSA verdünnt) aufgetragen und für 12 - 18 Stunden bei 4 °C inkubiert.
- Die folgenden Waschschrte sind identisch mit denen unter 3.4.3 beschrieben.
- Als nächstes folgte die Inkubation des Sekundärantikörpers Ratte-anti-Maus-IgG (1:100 in TBS-1 % BSA) für 30 Minuten bei Raumtemperatur.
- Nach erneutem Waschen folgte die 30-minütige Inkubation des mit dem 1:500 in TBS-1 % BSA verdünnten Maus-PAP bei Raumtemperatur.
- Die inkubierten Schnitte wurden weiterprozessiert wie unter 3.4.3 bereits beschrieben.

3.4.5 Sukzessive Doppeldarstellung von IL-6- und FCoV-Antigen

(Domingo et al., 1986)

Zur Doppeldarstellung beider Antigene in einer Zelle wurde zunächst die Immunhistologie des ersten Antigens wie unter 3.4.3 bzw. 3.4.4 bis zur Inkubation mit dem ABC-Komplex bzw. dem Maus-PAP durchgeführt.

- Statt DAB wurde bei dem ersten Antigennachweis 3-Amino-9-Ethylcarbazole (AEC Substrate Kit, SK-4200, Vector Laboratories, Burlingame, USA) als Chromogen verwendet.
Nach 15-minütiger Inkubation und dreimaligem Waschen wurden die Schnitte in TBS eingedeckt.
- Die gewünschten Areale wurden mikroskopiert und fotografiert.
- Zur Darstellung derselben Areale/Zellen nach der zweiten immunhistochemischen Reaktion wurden die zugehörigen Koordinaten am Nonius des Mikroskoptisches abgelesen und notiert.
- Die Deckgläser wurden anschließend in TBS wieder abgelöst.

- Darauf folgte eine erneute Behandlung mit Methanol mit 0,5 % frisch zugesetztem H₂O₂, um die eventuell noch vorhandene Peroxidaseaktivität zu hemmen und das ausgefällte Reaktionsprodukt des Enzyms zu lösen.
- Nach 3 weiteren Waschschritten mit TBS wurden die Schnitte mit 5 M Natriumthiozyanat (Natriumrhodanid purum, NaSCN, 71938, Fluka AG, Buchs, Schweiz)-Lösung behandelt, um die Antigen-Antikörperbindungen des ersten Antigennachweises zu spalten.
- An erneutes dreimaliges Waschen schloss sich dann die zweite Immunreaktion mit DAB als Chromogen und weiterer Prozessierung, wie unter 3.4.3 beschrieben, an mit folgender Beurteilung, fotografischer Darstellung und Vergleich der entstandenen Bilder.

3.4.6 Simultane Doppeldarstellung von IL-6- und FCoV-Antigen mit Neufuchsin

Zur Doppeldarstellung beider Antigene in einer Zelle wurde zunächst die Immunhistologie des ersten Antigens wie unter 3.4.3 bzw. 3.4.4 bis zur Inkubation mit dem ABC-Komplex bzw. dem Maus-PAP durchgeführt.

- Anschließend folgte die Inkubation mit DAB als Chromogen entsprechend. Nach dreimaligem Waschen in TBS begann die Immunhistologie des zweiten Antikörpers mit der Vorbehandlung.
- Es folgten die entsprechenden Schritte des jeweiligen Antikörpers wie unter 3.4.3 bzw. 3.4.4 angegeben.
- Anstatt ABC oder PAP wurde ABC-AP als Tertiär-Antikörper/Detektionssystem verwendet.
- Nach dreimaligem Waschen erfolgte die Entwicklung der Schnitte im frisch angesetzten Neufuchsin-Detektionssystem (C.I. 42520, Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland) unter mikroskopischer Kontrolle.
- Nach je zweimaligem Waschen in TBS und Aqua dest. wurden die Schnitte mit Glycerin-Gelatine (Glycergel Mounting Medium, C0563, Dako, Glostrup, Dänemark) eingedeckt.

3.4.7 Immunhistologische Kontrollen

Als immunhistologische Negativkontrollen wurden nicht reagierende Antikörper verwendet. Für den IL-6-Nachweis wurden die Schnitte parallel mit dem bereits isolierten Ziegen-IgG (Liebner-Keller, 2010), für den FCoV-Antigennachweis mit T1 (monoklonaler, gegen ein Oberflächenantigen von Hühner-T-Lymphozyten gerichteter Antikörper (Hirschberger, 1987)) statt des Primärantikörpers in der gleichen Konzentration inkubiert.

Als Positivkontrolle für den FCoV-Antigennachweis diente Organmaterial mit typischen FIP-Läsionen und dem intraläsionalen FCoV-Antigennachweis. Für den Interleukin-6-Nachweis wurden ein Pellet aus Aszitesflüssigkeit und/oder Organproben mit FIP-Läsionen, in denen positive Entzündungszellen vorlagen, mitgeführt.

3.4.8 Beurteilung der Immunhistologie

Beim Nachweis von Interleukin-6 konnte als positive Reaktion eine mäßig stark bis sehr stark ausgeprägte, teils grobkörnige bis schollige, teils feingranuläre oder auch diffuse, mittelbraune, zytoplasmatische Anfärbung beobachtet werden, die bei der Inkubation mit dem Kontrollantikörper nicht festzustellen war.

Der immunhistologische Nachweis von FCoV-Antigen stellte sich als dunkelbrauner, granulärer Farbniederschlag im Zytoplasma von Makrophagen in entsprechenden granulomatösen bis pyogranulomatösen Gewebsveränderungen der betroffenen Organe dar.

Bei der sukzessiven Doppeldarstellung fand sich im Folgeverfahren ein entsprechendes rotes Signal (Chromogen: AEC) für den ersten Primärantikörper und ein braunes (Chromogen: DAB) nach Durchführung des zweiten Teils des Immunhistologie-Protokolls. Bei Darstellung von zwei Antigenen ohne Entfärbung wurden sowohl ein braunes als auch ein rotes Signal (Chromogene: DAB/Neufuchsin) nebeneinander vorgefunden.

Zur Beurteilung und Auswertung der Schnitte wurden nur artefaktfreie, das heißt riss- und falten- sowie überlagerungsfreie Areale eines Schnitts herangezogen, so dass auch im entkalkten Material ein guter Strukturhalt vorlag.

3.5 Histologische und immunhistologische Auswertung

Bei den FIP-Katzen wurde im Vorfeld neben dem Röhrenmark aus den langen Röhrenknochen (Os femoris, Os humeri, bei großen Tieren auch aus der Tibia und dem Radius) spongiöses Knochenmark aus verschiedenen Lokalisationen (Sternum, Beckenknochen, Rippe, Wirbelkörper, aber auch aus dem Femurkopf- und Humeruskopfbereich) vergleichend histologisch betrachtet.

Anschließend wurden ausgewählte H&E-gefärbte Knochenmarksschnitte anhand ihres hämatopoetischen Zellgehalts im Vergleich zum Gehalt an Fettzellen als „sehr zellreich“, „zellreich“, „mäßig aktiv“ oder „wenig aktiv“ (entspricht „zellarm“) eingeteilt. Dazu wurden die Schnitte semiquantitativ unter Verwendung der Grade +++, ++, + und (+) bewertet. Dies entsprach einer geschätzten Zellularität der hämatopoetischen Zellen von > 70 %, > 50 - 70 %, > 30 - 50 % und ≤ 30 % von allen die Gewebeprobe des Knochenmarkszyinders bildenden hämatopoetischen Zellen bzw. von allen die Fläche zwischen den Knochenbälkchen in der Spongiosa ausfüllenden hämatopoetischen Zellen. Beispiele für die Einteilung in die verschiedenen Grade sind in Abbildung 4.8 dargestellt.

Weiterhin wurde versucht, die Knochenmarkszellen anhand ihrer Zellmorphologie in die verschiedenen Zelllinien zu differenzieren, um mögliche Unterschiede der Anteile der einzelnen Zelllinien zu detektieren (v. a. Myelopoese, Erythropoese).

Außerdem wurde auf Auffälligkeiten (Anteil an Megakaryozyten, Mitosen und Apoptosen, Plasmazellen) und erkrankungsspezifische histopathologische Veränderungen (beispielsweise Granulome bei FIP, Panmyelophthase bei Katzen-seuche) geachtet.

Mittels Nikon Microscope Eclipse 80i (Nikon GmbH, Düsseldorf, Deutschland) wurden Übersichtsaufnahmen (Objektiv x4) erstellt und mittels Bildanalyseprogramm (NIS-Elements Imaging Software, Version 3.00 SP7, Nikon Instruments Europe B.V., Deutschland) die auswertbare Fläche des Schnitts bestimmt sowie die Anzahl an Megakaryozyten gezählt. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden Prozentwerte für die hämatopoetische Fläche und die Megakaryozytendichte pro mm² ermittelt.

Ein Beispiel für eine Übersichtsaufnahme zur Ermittlung der auswertbaren Fläche und der Auszählung der Megakaryozyten zeigt Abbildung 3.2.

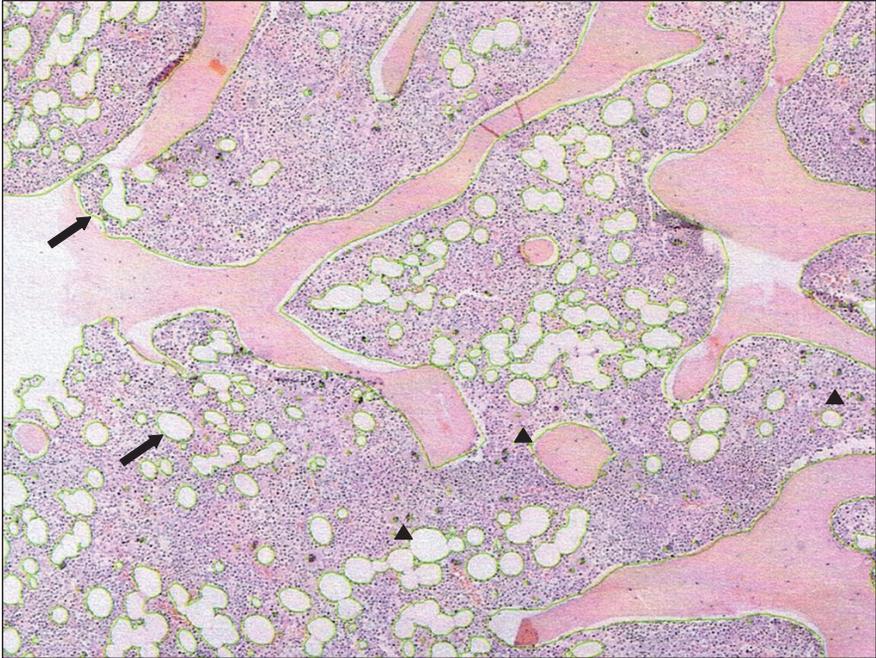


Abbildung 3.2: Beispiel einer Übersichtsaufnahme zur Bestimmung der hämatopoetisch aktiven Fläche und Auszählung der Megakaryozyten, H&E, Objektiv x4. Die grünen Linien zeigen die Umrandung der Knochenanteile und des Fettgewebes, deren Fläche in diesem Fall von der Gesamtfläche abgezogen wurde (Pfeile). Mit grünen Kreuzen wurden die gezählten Megakaryozyten markiert (Pfeilköpfe).

Die immunhistologischen Schnitte wurden zunächst auf ihre Auswertbarkeit überprüft. Histologisch erkennbare Auffälligkeiten wurden direkt festgehalten.

Der FCoV-Nachweis in den Läsionen sicherte die Diagnose FIP der betreffenden Katze. Das Knochenmark wurde auf das Vorliegen von FCoV-positiven Zellen hin untersucht.

Zur Auswertung der nachgewiesenen IL-6 positiven Zellen wurden zehn verschiedene und sich nicht überlappende „High power fields (HPF)“ herausfotografiert (Objektiv x40). Dabei wurde darauf geachtet, dass möglichst viel auswertbare, das heißt

hämato-poetische, Fläche zur Verfügung stand. Danach wurden mit Hilfe des Bildbe- und -verarbeitungsprogramms, ImageJ (open source, <http://imagej.net>), die Gesamtzahl aller Zellen eines Bildes manuell gezählt und anschließend die Zahl der IL-6-positiven Zellen bestimmt. Zusätzlich wurde der prozentuale Anteil der positiven Zellen an der Gesamtzahl der ausgezählten Zellen errechnet.

Ein Beispiel eines „High power fields“ zur Ermittlung der IL-6-positiven Zellen im Knochenmark zeigt Abbildung 3.3.

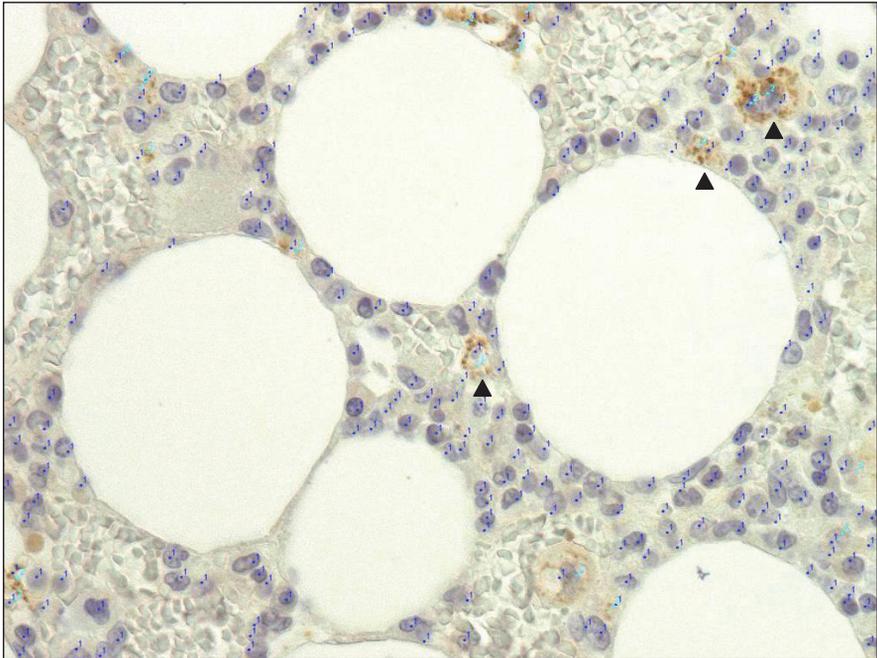


Abbildung 3.3: „High power field“ zur Ermittlung der Gesamtzellzahl und Auszählung der Zellen mit IL-6-positivem Signal (Pfeilköpfe). Immunhistologie, DAB, Papanicolaous Hämatoxylin, Objektiv x40.

Dieselben Schnitte wurden zur Ermittlung der Apoptose- und Mitoserate herangezogen.

3.6 Statistische Auswertung

Die Datenhaltung und -auswertung erfolgte auf den Rechnern im lokalen Rechnernetzwerk (LAN) der Arbeitsgruppe Biomathematik und Datenverarbeitung des Fachbereichs Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen. Die statistischen Auswertungen wurden unter Verwendung des Statistikprogramm Pakets BMDP/Dynamic, Release 8.1 und StatXact durchgeführt (Cytel, 2010; Dixon, 1993).

Zur Beschreibung der Daten wurden bei quantitativen, annähernd normalverteilten Merkmalen arithmetische Mittelwerte (\bar{x}), Standardabweichungen (s), Standardfehler (s/\sqrt{n}), Minima (x_{\min}), Maxima (x_{\max}) und Stichprobenumfänge (n) berechnet und tabellarisch wiedergegeben.

Die qualitativen Merkmale wurden nach Gruppen getrennt ausgezählt und in Form von zweidimensionalen Häufigkeitstabellen dargestellt.

Um zu überprüfen, ob ein quantitatives Merkmal über die zu vergleichenden Gruppen hinweg angenähert normalverteilt ist, wurden unter Zugrundelegung des entsprechenden linearen Modells mit dem Programm BMDP1R die Residuen berechnet und mit Hilfe des Wahrscheinlichkeitsplots auf Normalverteilung überprüft.

Zur statistischen Prüfung des Gruppen- und Lokalisationseinflusses auf Signifikanz wurde bei den annähernd normalverteilten Merkmalen eine zweifaktorielle Kovarianzanalyse mit Messwiederholungen im Faktor „Lokalisation“ unter der Berücksichtigung der Kovariablen „Alter“ mit dem Programm BMDP2V durchgeführt.

In einem weiteren Auswertungsschritt wurden die Lokalisationen getrennt mit Hilfe einer einfaktoriellen Kovarianzanalyse ebenfalls unter Berücksichtigung der Kovariablen „Alter“ mit dem gleichen Programm analysiert. Bei signifikantem Resultat wurden die Gruppen anschließend paarweise mit dem Student-Newman-Keuls-Verfahren verglichen (Sachs, 2003). Analog wurde die Gruppe der FIP-Katzen hinsichtlich eines Einflusses der FIP-Form auf die gemessenen Parameter analysiert.

Bei den semiquantitativen Merkmalen kam beim Gruppenvergleich der Exakte-Kruskal-Wallis-Test unter Verwendung des Programms StatXact mit anschließenden paarweisen Vergleichen nach Dunn mit Bonferroni-Holm-Korrektur zum Einsatz (Dunn, 1964; Holm, 1979). Für die Gegenüberstellung qualitativer Zielgrößen wurden zweidimensionale Häufigkeitstabellen mit dem Programm BMDP4F erzeugt und mit

dem verallgemeinerten Fisher-Test nach dem Freeman-Halton-Prinzip auf signifikante Zusammenhänge geprüft. Bei dem Student-Newman-Keuls-Test sowie dem verallgemeinerten Fisher-Test nach dem Freeman-Halton-Prinzip kam ein Eigenprogramm der AG Biomathematik und DV zum Einsatz.

Bei der Bewertung der statistischen Signifikanzen wurde das Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ zugrunde gelegt, d.h. Ergebnisse mit $p \leq 0,05$ wurden als statistisch signifikant angesehen. Zusätzlich wurde - wenn möglich - der exakte p-Wert angegeben. Die graphische Darstellung der Ergebnisse der statistischen Analyse erfolgte mit Microsoft Office Word und Excel 2007/2010.

4 Ergebnisse

Untersucht wurden insgesamt 77 Katzen. Davon erlagen 32 Katzen der felinen infektiösen Peritonitis oder wurden mit FIP-Verdacht euthanasiert, welcher sich im Nachhinein auch bestätigte.

Die 45 Vergleichskatzen wurden anhand ihrer Veränderungen, wie unter 3.1 beschrieben, unterteilt. In die Gruppe „gesund“ wurden acht Tiere eingeordnet. Vier Katzen davon erlagen einem Trauma, drei Katzen wiesen deutliche Herzbefunde auf und eine Katze zeigte eine Herzmuskelhypertrophie, verstarb aber an einem Trauma. Zehn Tiere wurden aufgrund neoplastischer Veränderungen unter „Neoplasie“ eingruppiert.

Entzündungen unterschiedlichster Charaktere und Lokalisationen wiesen 16 Katzen auf und wurden deshalb in die Gruppe „Entzündung/Infektion“ einsortiert. Die elf verbleibenden Tiere wurden unter „andere“ aufgeführt, da sie keiner der bereits genannten Gruppen zugeordnet werden konnten.

Die Diagnose sowie die pathologisch-anatomischen und pathologisch-histologischen Befunde sind für jede Katze im Anhang (siehe Tabellen 9.1.1 und 9.1.2) aufgeführt.

4.1 Geschlecht, Alter, Rasse

Alle Angaben zu Geschlecht, Alter und Rasse der untersuchten Tiere finden sich im Anhang (siehe Tabelle 9.1.1).

4.1.1 Geschlecht

Eine Übersicht über die Geschlechterverteilung in den einzelnen Gruppen zeigt Abbildung 4.1.

Insgesamt waren mehr männliche Tiere unter den FIP-Katzen und auch in der Gruppe „Entzündung/Infektion“ im Vergleich zu den übrigen Untersuchungsgruppen, in denen anteilmäßig mehr weibliche Tiere vorlagen. Außerdem fiel auf, dass weniger intakte männliche Tiere in den anderen Katzensgruppen vorkamen.

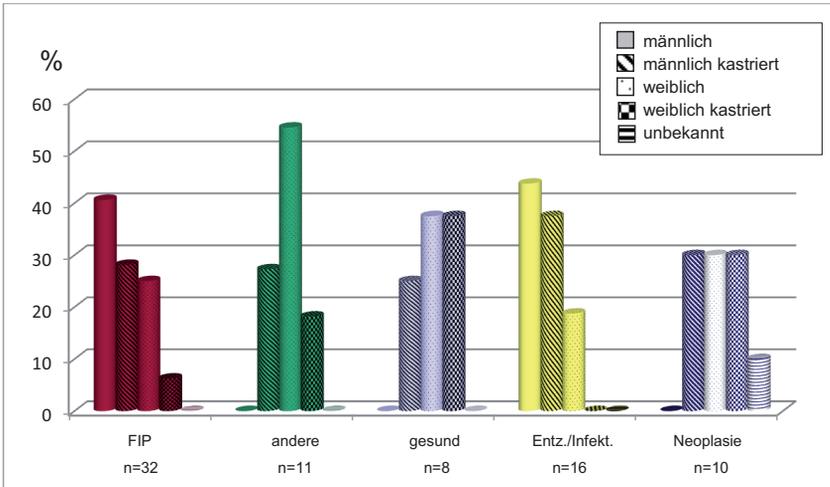


Abbildung 4.1: Übersicht über die Geschlechtsverteilung in den Untersuchungsgruppen (Angaben in %).

4.1.2 Alter

Zwischen den Gruppen fiel zudem ein deutlicher Altersunterschied auf. Dieser lag insbesondere darin, dass mehr jüngere Katzen in der FIP-Gruppe, aber auch in der Gruppe mit Entzündungen/Infektionen vorkamen und ein deutlich höheres Durchschnittsalter in den übrigen Gruppen zu verzeichnen war. Eine Übersicht zur Altersverteilung in den Gruppen ist in Abbildung 4.2, eine vergleichende Darstellung des Durchschnittsalters sowie der jeweils jüngsten und ältesten untersuchten Tiere jeder Gruppe in Tabelle 4.1 zu finden.

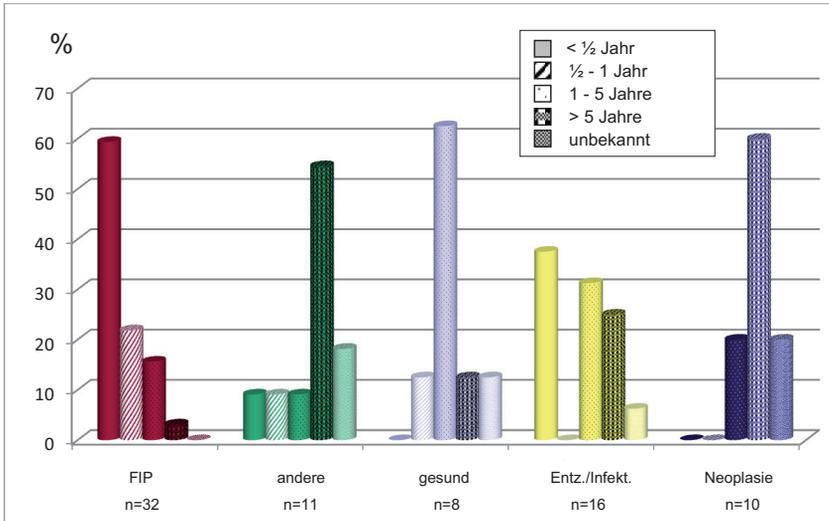


Abbildung 4.2: Übersicht über die Altersverteilung in den Untersuchungsgruppen (Angaben in %).

Tabelle 4.1: Vergleichende Darstellung des Durchschnittsalters sowie der jüngsten und ältesten Tiere der verschiedenen Untersuchungsgruppen (Altersangaben in Monaten).

	FIP	andere	gesund	Entz./Infekt.	Neoplasie
jüngste Katze	1,5	1,5	12	1,5	30
älteste Katze	108	162	90	126	204
Durchschnittsalter	13,5	63,5	28,3	36,7	94,2

4.1.3 Rasse

Eine Übersicht zur Rasseverteilung im Untersuchungsgut ist in Abbildung 4.3 dargestellt.

Eine Rasseprädisposition für FIP konnte in dieser Untersuchung nicht festgestellt werden. Auffällig war der sehr hohe Anteil EKH-Katzen in der „Neoplasie“-Gruppe. Allerdings gab es in den meisten Gruppen einen hohen Prozentsatz an Tieren, deren Rasse nicht angegeben war.

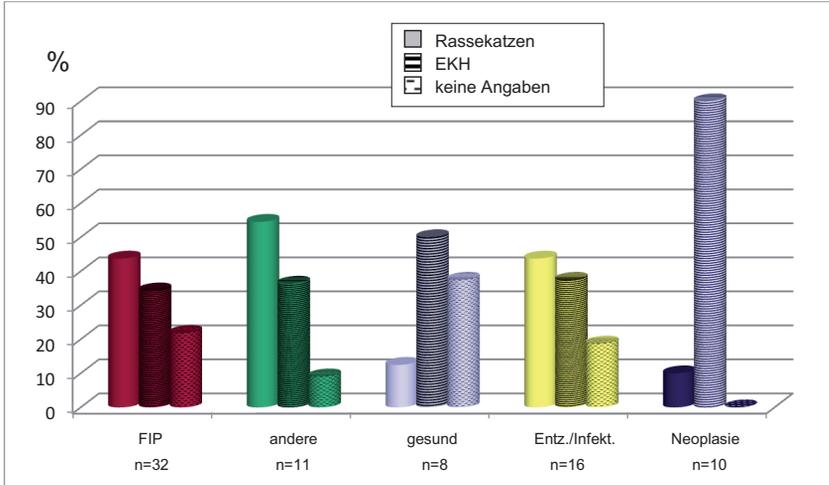


Abbildung 4.3: Übersicht über die Rasseverteilung in den Untersuchungsgruppen (Angaben in %).

4.2 FIP-Form

Die FIP-Katzen wurden anhand des Vorliegens von Körperhöhlenergüssen in 2 Gruppen, solche mit und solche ohne Ergüsse, eingeteilt. Eine Übersicht über das Vorkommen von Körperhöhlenergüssen bei den hier untersuchten FIP-Katzen zeigt Abbildung 4.4, eine Zusammenfassung der betroffenen Körperhöhlen stellt Abbildung 4.5 dar. Insgesamt wiesen die meisten in diese Studie einbezogenen Tiere eine FIP mit Körperhöhlenerguss auf, welcher am häufigsten in der Bauchhöhle zu finden war. Genaue Angaben zu den pathologischen Veränderungen der einzelnen Katzen mit FIP sind im Anhang (siehe Tabelle 9.1.2.1) aufgeführt.

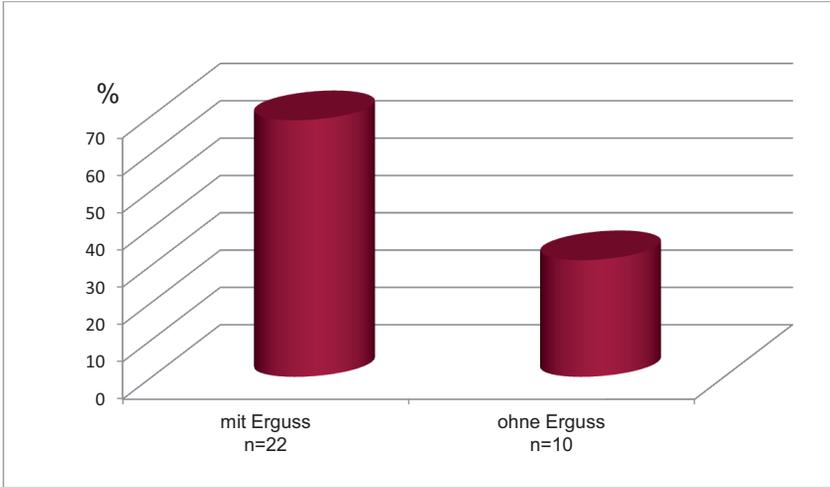


Abbildung 4.4: Übersicht über das Vorkommen der verschiedenen FIP-Formen (Angaben in %).

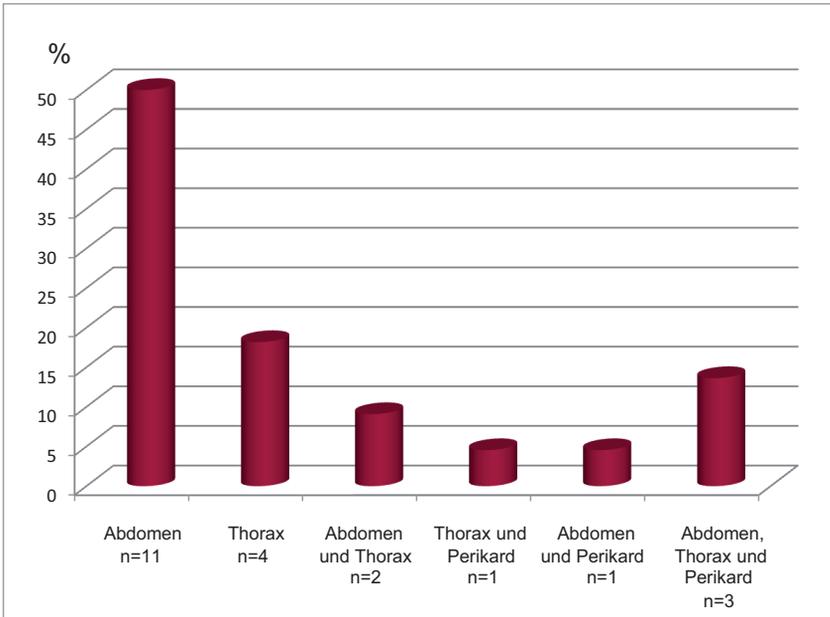


Abbildung 4.5: Übersicht über die Verteilung der Ergüsse in den verschiedenen Körperhöhlen (Angaben in %).

4.3 Ergebnisse der histologischen und immunhistologischen Untersuchung

Die Organe der untersuchten Katzen wurden histologisch aufgearbeitet und untersucht. Bei den FIP-Katzen fand sich ein breites Spektrum an Veränderungen, das u.a. fibrinöse, granulomatöse bis pyogranulomatöse, aber auch nekrotisierende Entzündungen umfasst. Das Vorliegen der FIP wurde bei allen in die Untersuchung aufgenommenen Tieren mittels immunhistologischem FCoV-Ag-Nachweis in den typischen Veränderungen bestätigt.

Bei den FIP-Katzen wurde im Vorfeld neben dem Röhrenmark aus den langen Röhrenknochen (Os femoris, Os humeri, bei großen Tieren auch aus der Tibia und dem Radius) spongiöses Knochenmark aus verschiedenen Lokalisationen (Sternum, Beckenknochen, Rippe, Wirbelkörper, aber auch aus dem Femurkopf- und Humeruskopfbereich) vergleichend histologisch untersucht.

Dabei konnte kein auffälliger Unterschied in der Knochenmarkszusammensetzung im Knochenmark der Röhrenknochen festgestellt werden. Auch in den Proben der verschiedenen spongiösen Knochenmarkslokalisationen ergaben sich keine Hinweise auf offensichtliche Unterschiede in der zellulären Zusammensetzung.

Allerdings unterschieden sich die knochenhaltigen Proben im Aufwand ihrer Bearbeitung und auch in der Ausbeute an auswertbarem Knochenmark. Beispielsweise erwiesen sich insbesondere die Rippen sehr junger oder kleiner Tiere aufgrund der geringen Knochenmarksmenge als ungeeignet für diese Untersuchung. Zudem beeinträchtigte der Anteil an umgebenden Knochen- und Knorpelgewebe die Schnittqualität erheblich. Dies führte zum Beispiel im Bereich des Femurkopfs nicht nur zu Problemen beim Herstellen der Schnitte, sondern auch bei der weiteren Aufarbeitung, insbesondere bei der Antigendemaskierung während der Prozessierung für die Immunhistologie, wobei es meist zum Abschwimmen der gesamten Probe vom Objektträger kam. In anderen Fällen lösten sich Knochenanteile des Schnitts und lagen dann verschoben über der Probe, so dass das Knochenmark nicht mehr ausgewertet werden konnte.

Bei allen Katzen wurde daher das Röhrenmark des Os femoris und das spongiöse Knochenmark des Sternums histologisch untersucht.

Bei Tieren, die fortgeschrittene postmortale Veränderungen in den Organen und im Knochenmark aufwiesen, war Letzteres in der Regel nur eingeschränkt zu beurteilen und eine genauere Auswertung nicht möglich. Auch die immunhistologische Untersuchung solcher Proben war nur eingeschränkt oder nicht möglich.

Eine detaillierte Auflistung der erhobenen Befunde am Knochenmark der FIP- und der Vergleichskatzen findet sich im Anhang (siehe Tabelle 9.1.3).

Bei sechs der 32 FIP-Katzen konnten miliare Granulome auch im Knochenmark gefunden werden. Diese kamen sowohl im Röhrenmark (Abbildung 4.6), als auch im spongiösen Knochenmark vor (Abbildung 4.7). Dabei handelte es sich um Makrophagenansammlungen, welche zum Teil um zentral gelegenen zellulären Debris angeordnet waren. In unterschiedlichem Maße waren auch neutrophile Granulozyten sowie vereinzelte Lymphozyten und Plasmazellen eingestreut. Immunhistologisch konnte in den Granulomen im Knochenmark von zwei Katzen FCoV-Ag nachgewiesen werden.

Abbildung 4.6: Granulom (Pfeile) im Röhrenmark der Katze S1349-10, H&E, Objektiv x10 (a); mit Nachweis von FCoV-Antigen (Pfeilköpfe), FIP-IHC, DAB, Papanicolaous Hämatoxylin, Objektiv x10 (b).

Abbildung 4.7: Granulom (Pfeile) im spongiösen Knochenmark von Katze S1349-10, H&E, Objektiv x10 (a); mit Nachweis von FCoV-Antigen (Pfeilköpfe), FIP-IHC, DAB, Papanicolaous Hämatoxylin, Objektiv x10 (b).

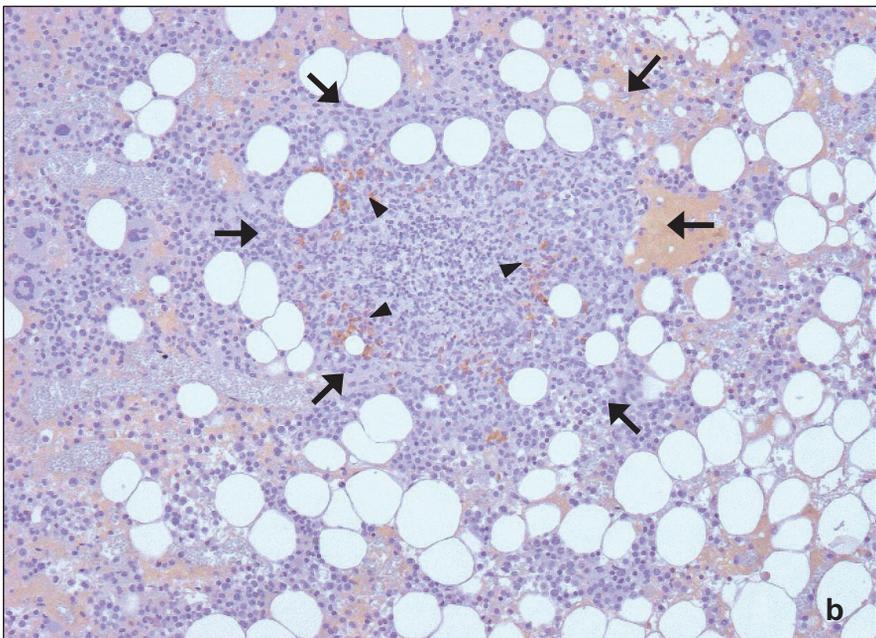
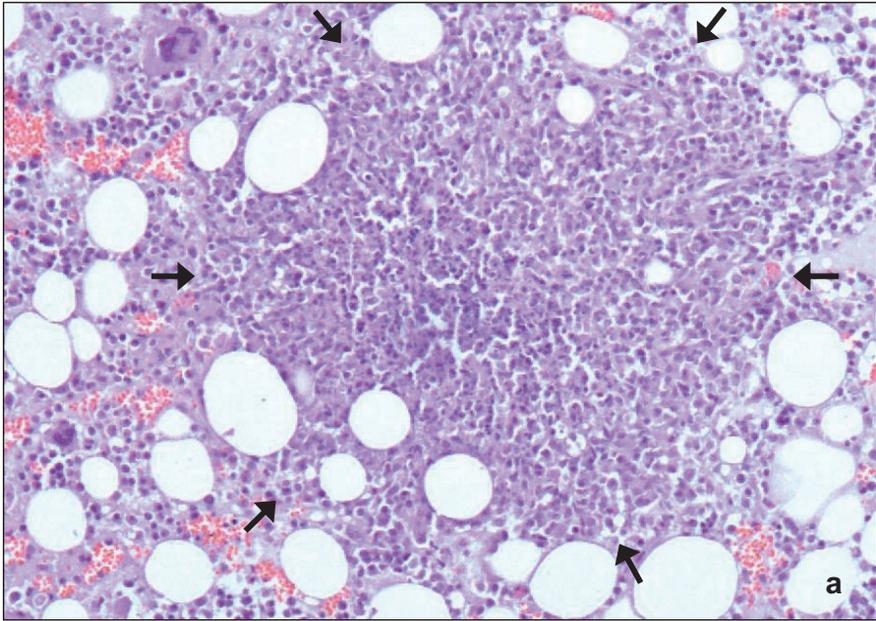


Abbildung 4.6

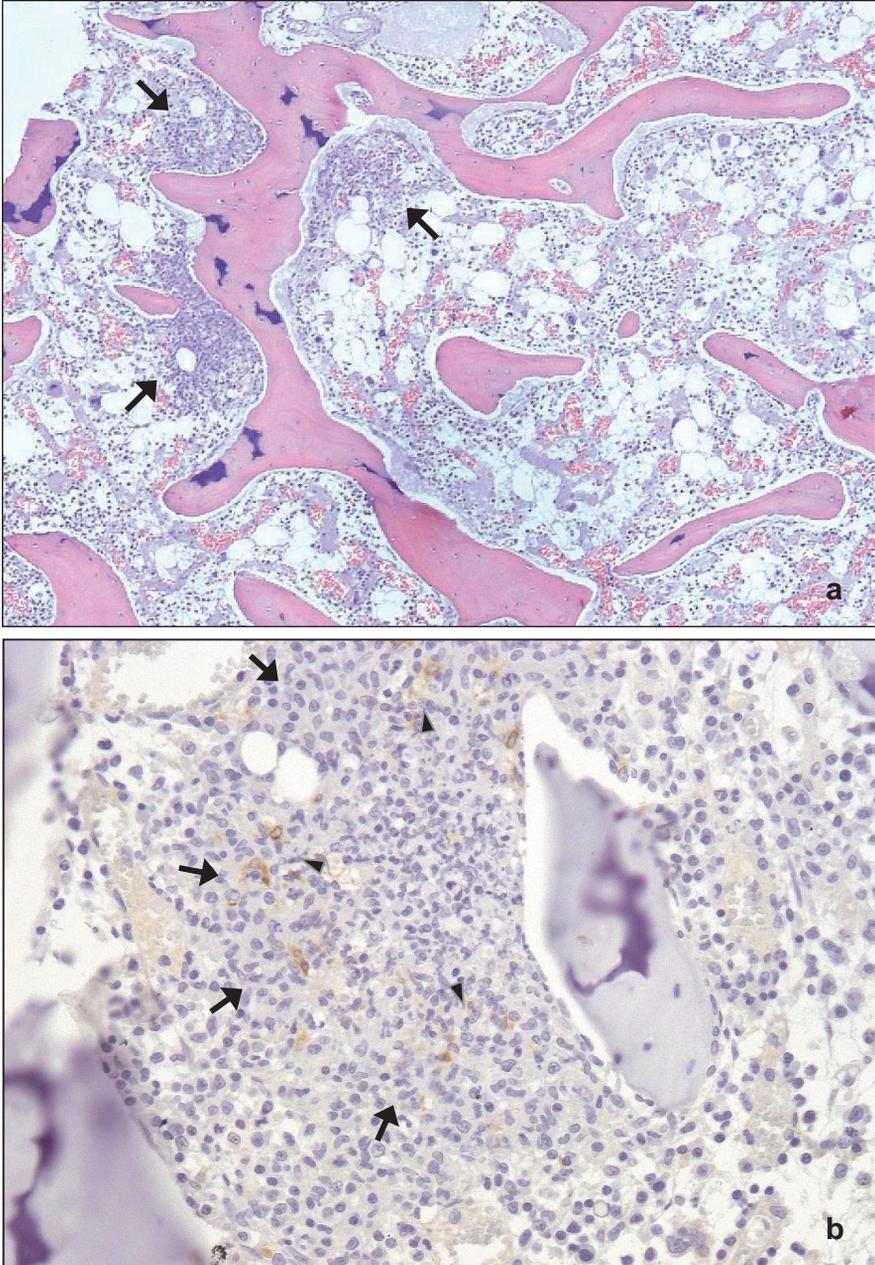


Abbildung 4.7

4.3.1 Ergebnisse der semiquantitativen Analyse

Die Zellularität der Knochenmarksproben für die verschiedenen Katzengruppen, sowohl im Röhrenmark als auch im spongiösen Knochenmark, wurde semiquantitativ unter Verwendung der Grade (+) bis +++, wie unter 3.5 beschrieben, ausgewertet (siehe Abbildung 4.8).

Abbildung 4.8:

Beispiele für die verschiedenen in der Auswertung verwendeten Grade entsprechend ihrer geschätzten Zellularität:

(a, b) Sehr zellreiches Knochenmark (+++; > 70 %) von Katze S158-10 mit FIP, Röhrenmark **(a)**, bzw. von Katze S144-10 mit FIP, spongiöses Knochenmark **(b)**;

(c, d) zellreiches Knochenmark (++; > 50 - 70 %) von Katze S1345-10 mit FIP, Röhrenmark **(c)**, bzw. von Katze S1448-10 mit FIP, spongiöses Knochenmark **(d)**;

(e, f) mäßig aktives Knochenmark (+; > 30 - 50 %) von Katze S1159-10 mit Invagination, Röhrenmark **(e)**, bzw. von Katze S1007-11 mit metastasierendem Bronchialkarzinom, spongiöses Knochenmark **(f)**;

(g, h) wenig aktives (zellarmes) Knochenmark ((+); ≤ 30 %) von Katze S1082-10 mit Urolithiasis und Übergangszellkarzinom, Röhrenmark **(g)**, bzw. von Katze S842-11 mit HCM und Aortenstenose, spongiöses Knochenmark **(h)**; **(a-h)** H&E, Objektiv x4.

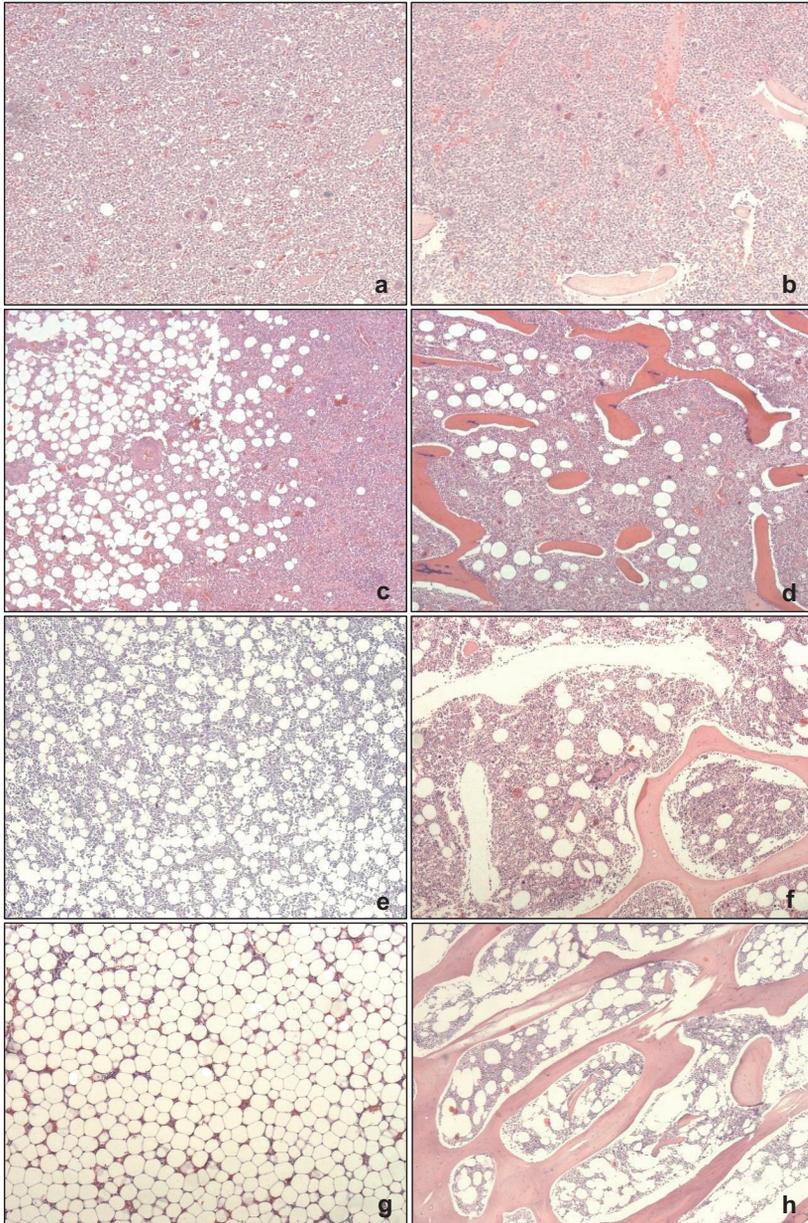


Abbildung 4.8

Insgesamt erschien das Knochenmark der Katzen, die der FIP erlagen, sehr zellreich. Ein sehr zellreiches Knochenmark konnte aber insbesondere auch bei Katzen mit anderen Infektionserkrankungen bzw. entzündlichen Prozessen festgestellt werden. Im Vergleich war der Gehalt der hämatopoetischen Zellen im Knochenmark der übrigen Katzensgruppen, insbesondere der „gesunden“ Katzen, deutlich geringer. Dieser Unterschied ist vor allem im Röhrenmark zu erkennen (Abbildung 4.9).

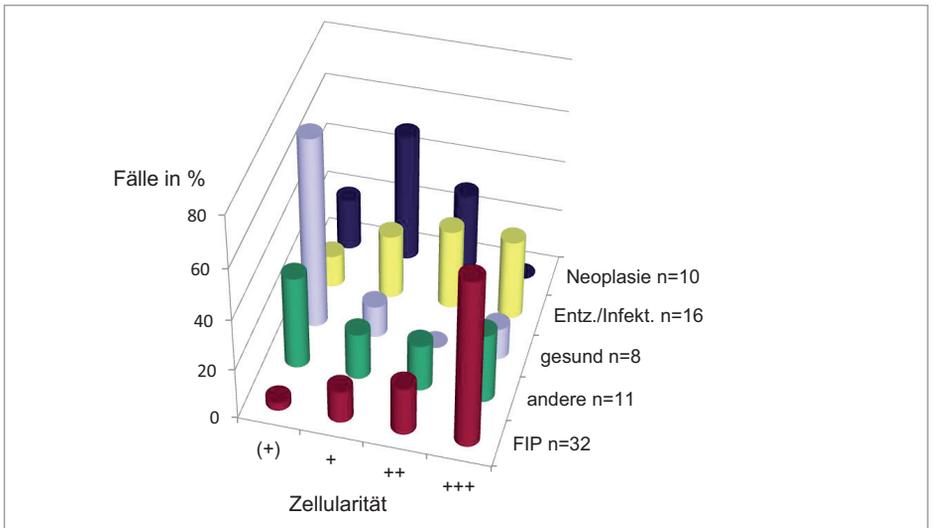


Abbildung 4.9: Semiquantitative Auswertung des Zellgehalts im Röhrenmark.

Aber auch die Untersuchung des insgesamt zellhaltigeren spongiösen Knochenmarks lässt dieselben Befunde in den verschiedenen Gruppen erkennen (Abbildung 4.10).

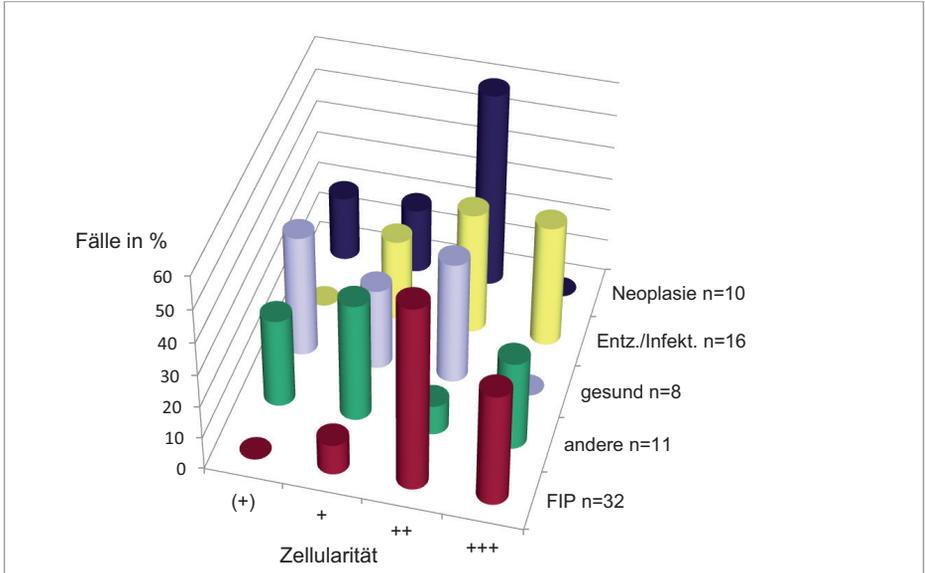


Abbildung 4.10: Semi-quantitative Auswertung des Zellgehalts im spongiösen Knochenmark.

Tendenziell war das Knochenmark bei jüngeren Tieren aktiver bzw. zellreicher, verglichen mit älteren Tieren. Allerdings fanden sich, wenn auch nur vereinzelt, sehr junge Tiere mit FIP, die einen ausgeprägten Anteil an Fettgewebe im untersuchten Knochenmark aufwiesen. Ein Beispiel ist in Abbildung 4.11 dargestellt, welche das zellarme Knochenmark einer drei Monate alten Katze (Tier S1563-10) mit FIP zeigt.

Das Knochenmark älterer Katzen mit FIP war überwiegend zellreich bis sehr zellreich. Nur eines der sechs Tiere, die älter als ein Jahr alt waren, wies ein mäßig aktives, ein anderes ein wenig aktives Knochenmark auf.

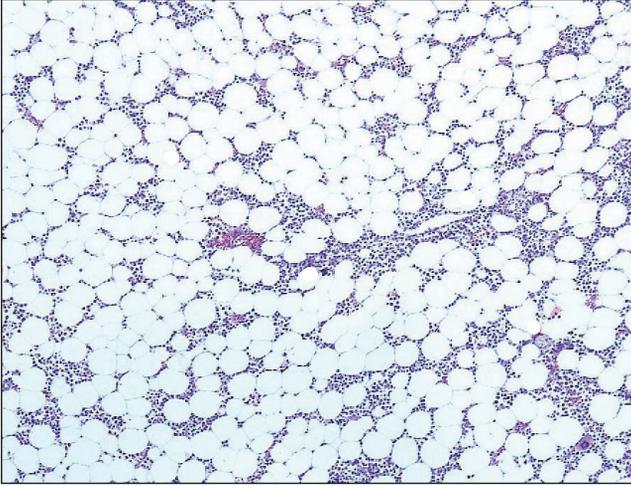


Abbildung 4.11: Beispiel einer jungen Katze mit FIP, welche zellarmes Knochenmark aufwies (S1563-10, Röhrenmark, H&E, Objektiv x4).

Hinsichtlich der Zusammensetzung des Knochenmarks wies das der FIP-Katzen, im Vergleich zu den anderen Katzengruppen, einen statistisch signifikant höheren Blastenanteil auf. Zusätzlich fiel bei den FIP-Katzen eine gesteigerte Myelopoese auf. Statistisch signifikant konnte eine Reduktion der Erythropoese festgestellt werden.

Desweiteren fiel bei einigen Tieren eine hohe Anzahl an Megakaryozyten oder Plasmazellen auf. In anderen Proben, vor allem von Katzen mit anderen Infektionen (Parvovirose), konnte eine Sinushyperämie oder Erythrophagozytose beobachtet werden. Granulome wurden nur bei Katzen mit FIP festgestellt. Diese zusätzlichen Befunde sind anteilmäßig in Abbildung 4.12 graphisch dargestellt.

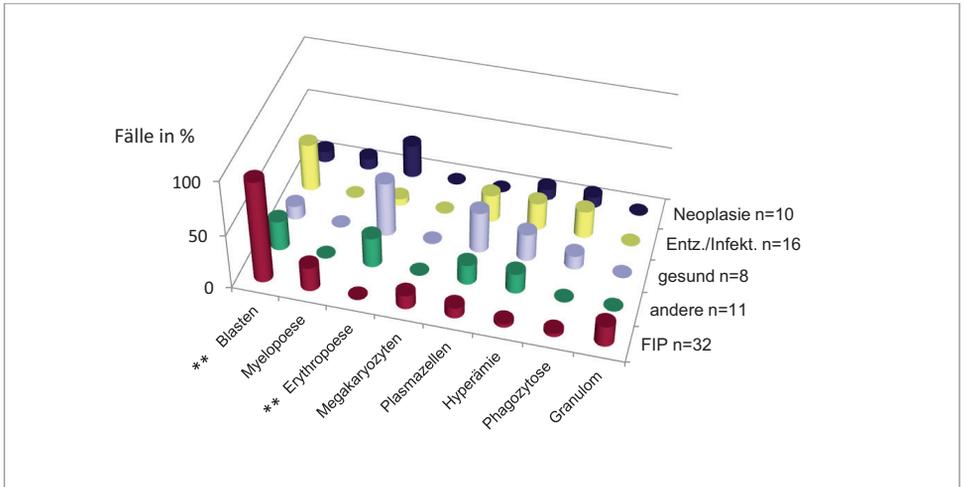


Abbildung 4.12: Weitere Befunde am Knochenmark: semiquantitativ ermittelter, erhöhter Gehalt an Blasten, Myelopoese, Erythropoese, Megakaryozyten und Plasmazellen sowie Auftreten von Hyperämie, Phagozytose und Granulomen (Angaben in %).

** : signifikant mit $p < 0,01$

4.3.2 Ergebnisse der morphometrischen Analyse

Mittels morphometrischer Analyse sollten die histologisch erhobenen Befunde vergleichbar gemacht werden.

Um eine Aussage über die Aktivität des Knochenmarks treffen zu können, wurde der Anteil der hämatopoetischen Fläche im Verhältnis zum Fettgewebe ermittelt.

In Abbildung 4.13 ist der Anteil hämatopoetischer Fläche der verschiedenen Untersuchungsgruppen im Röhrenmark und im spongiösen Knochenmark vergleichend dargestellt. Hinsichtlich der Vergleichbarkeit wurde ein Alterseinfluss auf die Aktivität des Knochenmarks angenommen, welcher in der statistischen Auswertung berücksichtigt wurde.

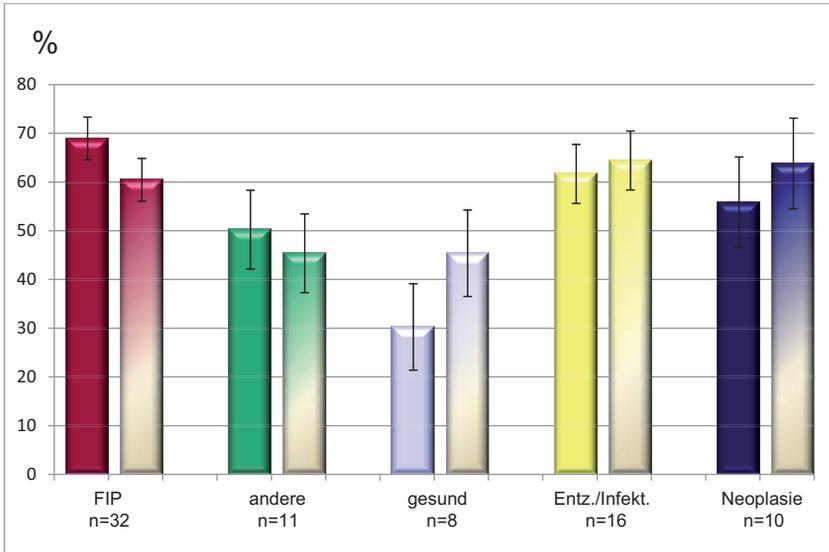


Abbildung 4.13: Vergleichende Darstellung der hämatopoetischen Fläche in Röhrenmark und spongiösem Knochenmark (Angaben in %, dargestellt sind der altersbereinigte arithmetische Mittelwert und dessen Standardfehler). Die ausgefüllten Balken zeigen den Anteil des Röhrenmarks, die graduell gefüllten Balken den des spongiösen Knochenmarks.

Eine höhere Knochenmarksaktivität konnte bei den Katzensgruppen mit infektiösen/entzündlichen Erkrankungen, insbesondere aber bei den FIP-Katzen, im Vergleich zu „gesunden“ Tieren und Katzen mit anderen Erkrankungen beobachtet werden. Ein statistisch signifikanter Unterschied mit $p < 0,01$ wurde zwischen den FIP-Katzen sowie den Katzen mit Infektionen und den „gesunden“ Tieren nur im Röhrenmark ermittelt. Die anderen beiden Gruppen zeigten im Vergleich mit den „gesunden“ Tieren ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede mit $p < 0,05$ (dargestellt in Abbildung 4.14).

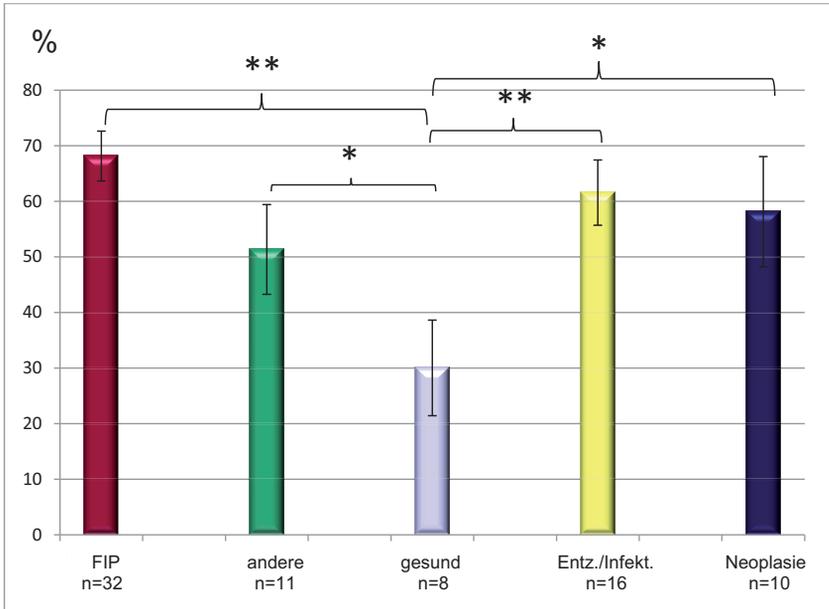


Abbildung 4.14: Anteil der hämatopoetischen Fläche im Röhrenmark (Angaben in %, dargestellt sind der altersbereinigte arithmetische Mittelwert und dessen Standardfehler).

** : signifikant mit $p < 0,01$; * : signifikant mit $p < 0,05$

Hinsichtlich der FIP-Form wiesen FIP-Katzen, bei denen ein Körperhöhlenerguss festgestellt wurde, einen höheren Anteil an hämatopoetisch aktivem Knochenmark auf. Dieser Unterschied war in den Proben des Sternum (spongiöses Knochenmark) statistisch signifikant (siehe Abbildung 4.15).

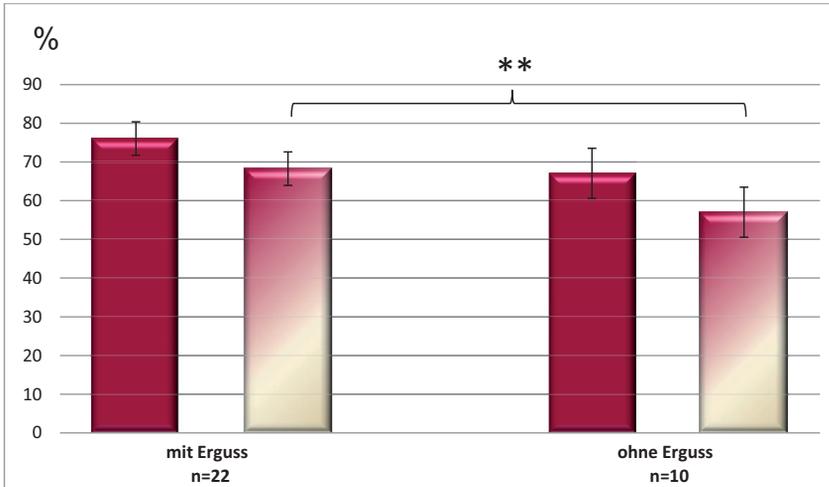


Abbildung 4.15: Vergleichende Darstellung der hämatopoetischen Fläche in Röhrenmark und spongiösem Knochenmark bei den verschiedenen FIP-Formen (Angaben in %, dargestellt sind der arithmetische Mittelwert und dessen Standardfehler). Die ausgefüllten Balken zeigen den Anteil des Röhrenmarks, die graduell gefüllten Balken den des spongiösen Knochenmarks.

** : signifikant mit $p < 0,01$

Im Gegensatz zur semiquantitativen Auswertung wurde die höchste Anzahl der Megakaryozyten pro mm^2 bei den „gesunden“ Katzen ermittelt. Insbesondere Katzen mit Infektionen, inklusive die mit FIP, wiesen geringere Megakaryozytenzahlen auf. Dieser Unterschied war aber statistisch nicht signifikant (Abbildung 4.16).

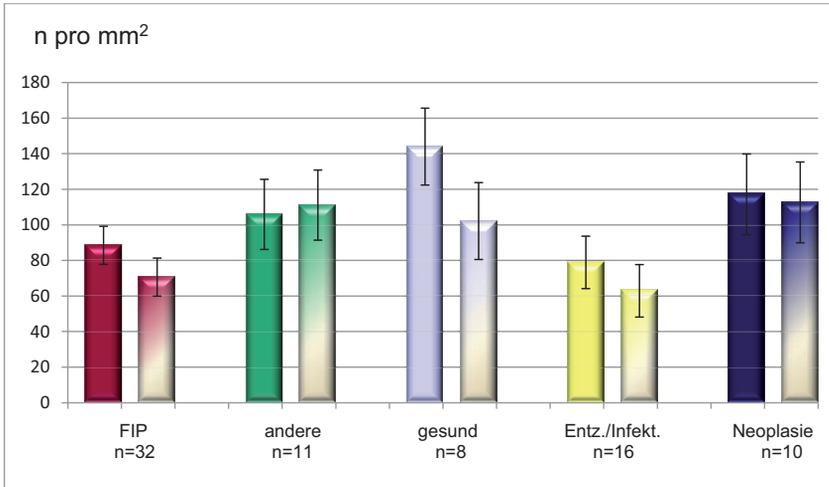


Abbildung 4.16: Vergleichende Darstellung der Megakaryozytenzahl pro Flächeneinheit in Röhrenmark und spongiösem Knochenmark (Angaben in n pro mm^2 , dargestellt sind der arithmetische Mittelwert und dessen Standardfehler). Die ausgefüllten Balken zeigen den Gehalt im Röhrenmark, die graduell gefüllten Balken den im spongiösen Knochenmark.

In der FIP-Gruppe waren statistisch signifikant mehr Megakaryozyten pro Flächeneinheit bei den FIP-Katzen ohne Erguss im spongiösen Knochenmark zu finden (siehe Abbildung 4.17).

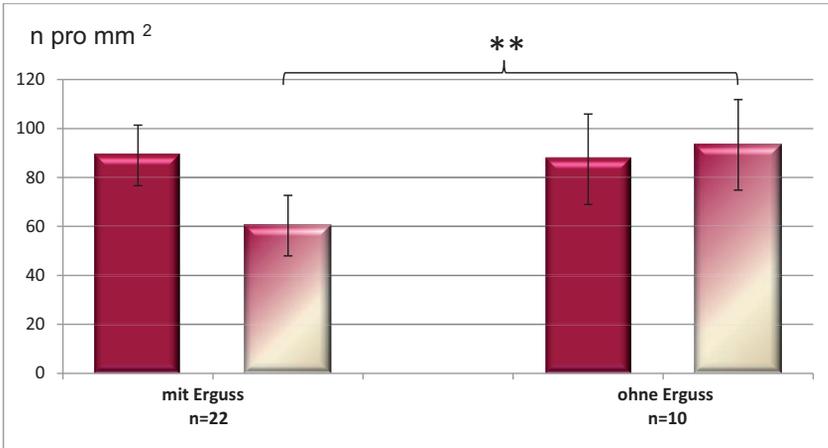


Abbildung 4.17: Vergleichende Darstellung der Megakaryozytenzahl in Röhrenmark und spongioses Knochenmark bei den verschiedenen FIP-Formen (Angaben in %, dargestellt sind der altersbereinigte arithmetische Mittelwert und dessen Standardfehler). Die ausgefüllten Balken zeigen den Gehalt im Röhrenmark, die graduell gefüllten Balken den im spongiosen Knochenmark.

** : signifikant mit $p < 0,01$

Weiterhin fiel insbesondere bei der Untersuchung des Knochenmarks der FIP-Katzen ein hoher Gehalt an Apoptosen auf (Abbildung 4.18).

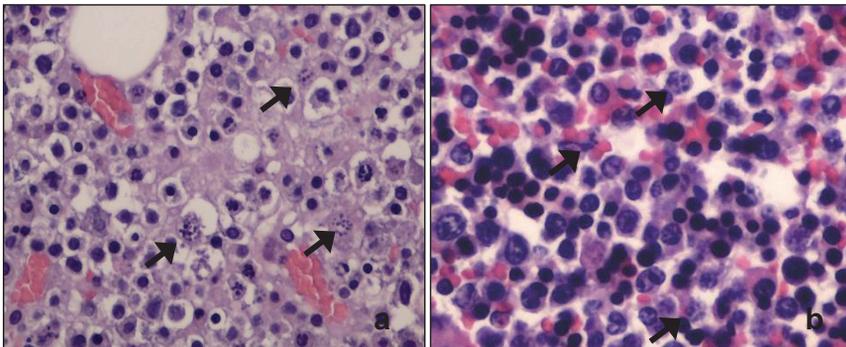


Abbildung 4.18: Apoptosen (Pfeile) im Knochenmark zweier FIP-Katzen ((a) S391-10, (b) S367-10, H&E, Objektiv x40).

Hinweise auf Zelluntergang konnten etwas weniger deutlich auch bei Tieren mit anderen Infektionen bzw. Entzündungen festgestellt werden. In beiden Gruppen konnten mehr Apoptosen in den Knochenmarksproben gezählt werden als in den übrigen drei Vergleichskatzengruppen (Abbildung 4.19). Statistisch signifikante Unterschiede waren zwischen den Gruppen nicht zu ermitteln.

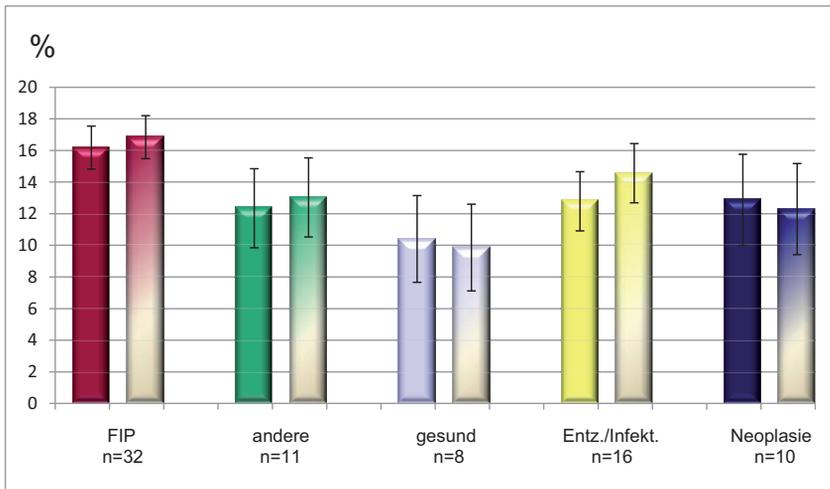


Abbildung 4.19: Vergleichende Darstellung des Vorkommens von Apoptosen in Röhrenmark und spongiösem Knochenmark (apoptotische Zellen/Gesamtzellzahl, Angaben in %, dargestellt sind der altersbereinigte arithmetische Mittelwert und dessen Standardfehler). Die ausgefüllten Balken zeigen den Anteil im Röhrenmark, die graduell gefüllten Balken den im spongiösen Knochenmark.

Auffällige Unterschiede der Apoptosenzahl zwischen den FIP-Katzen mit und ohne Körperhöhlenerguss lagen in keiner Knochenmarkslokalisation vor (Abbildung 4.20).

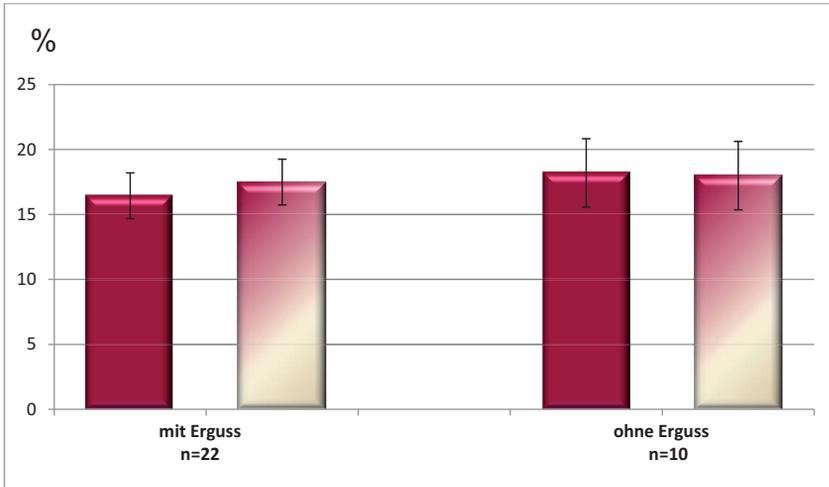


Abbildung 4.20: Vergleichende Darstellung des Vorkommens von Apoptosen in Röhrenmark und spongioses Knochenmark der FIP-Katzen (apoptotische Zellen/Gesamtzellzahl, Angaben in %, dargestellt sind der arithmetische Mittelwert und dessen Standardfehler). Die ausgefüllten Balken zeigen den Anteil im Röhrenmark, die graduell gefüllten Balken den im spongiösen Knochenmark.

Insgesamt machten Zellen mit Mitosen im Knochenmark nur einen kleinen Anteil der untersuchten Zellen aus (Abbildung 4.21).

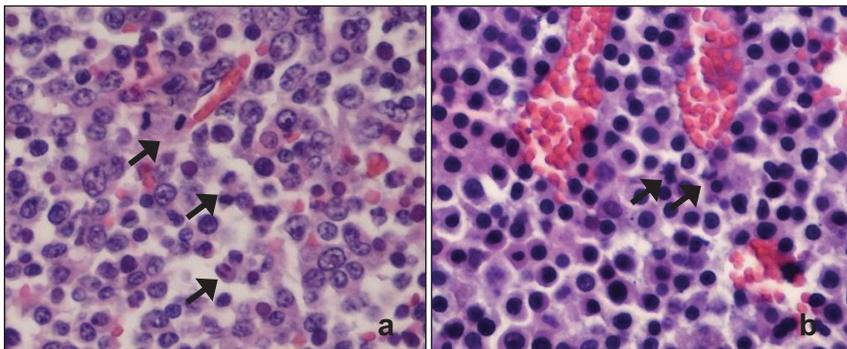


Abbildung 4.21: Beispiele für Mitosen (Pfeile) im Knochenmark ((a) S518-10; (b) S53-11, H&E, Objektiv x40).

Der höchste Gehalt an Mitosen war im Knochenmark der FIP-Katzen zu beobachten, wobei es kaum einen Unterschied hinsichtlich der Lokalisation der Knochenmarksproben gab (Abbildung 4.22). Statistische Signifikanzen fanden sich bei diesem Merkmal nicht.

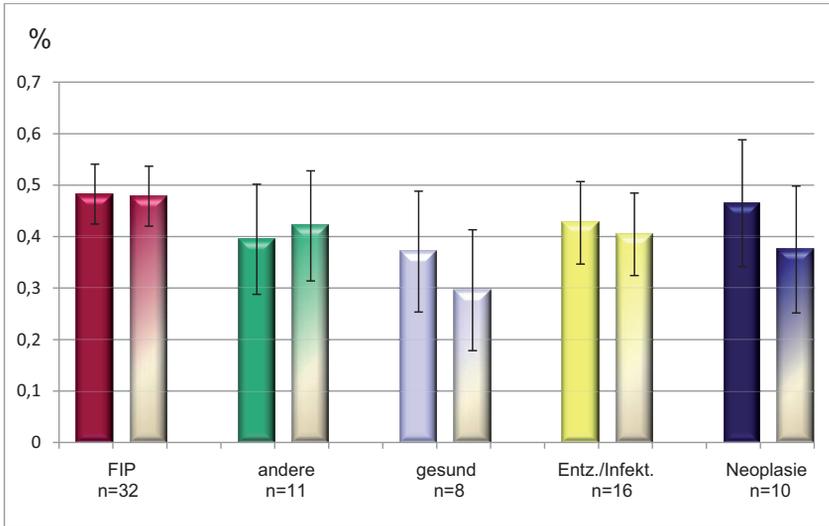


Abbildung 4.22: Vergleichende Darstellung des Vorkommens von Mitosen in Röhrenmark und spongiösem Knochenmark (Zellen mit Mitosen/Gesamtzellzahl, Angaben in %, dargestellt sind der arithmetische Mittelwert und dessen Standardfehler). Die ausgefüllten Balken zeigen den Anteil im Röhrenmark, die graduell gefüllten Balken den im spongiösen Knochenmark.

Zwischen den FIP-Formen konnte kein bedeutender Unterschied hinsichtlich der Mitoserate beobachtet werden (Abbildung 4.23).

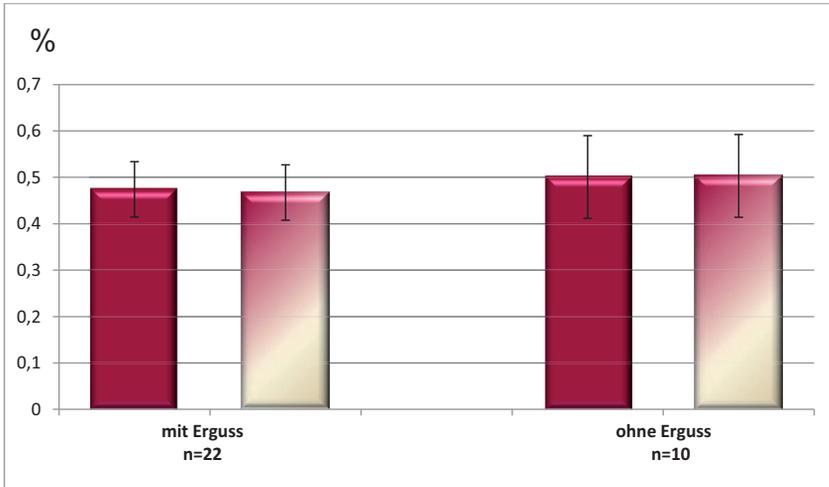


Abbildung 4.23: Vergleichende Darstellung des Vorkommens von Mitosen in Röhrenmark und spongiösem Knochenmark der FIP-Katzen (Zellen mit Mitosen/Gesamtzellzahl, Angaben in %, dargestellt sind der arithmetische Mittelwert und dessen Standardfehler). Die ausgefüllten Balken zeigen den Anteil Mitosen im Röhrenmark, die graduell gefüllten Balken den im spongiösen Knochenmark.

4.3.3 Ergebnisse der immunhistologischen Untersuchung

Es konnte der immunhistologische Nachweis von felinem Interleukin-6 etabliert werden.

Die positiven Signale stellten sich als teils diffuse, teils feingranuläre bis klumpige, dunkel- bis goldbraune Farbniederschläge im Zytoplasma der positiven Zellen dar, welche in den entsprechenden Negativkontrollen nicht vorlagen.

Positive Entzündungszellen fanden sich in Schnitten von Pellets, die aus Ergussmaterial hergestellt wurden (Abbildung 4.24) und in FIP-Läsionen (Abbildung 4.25).

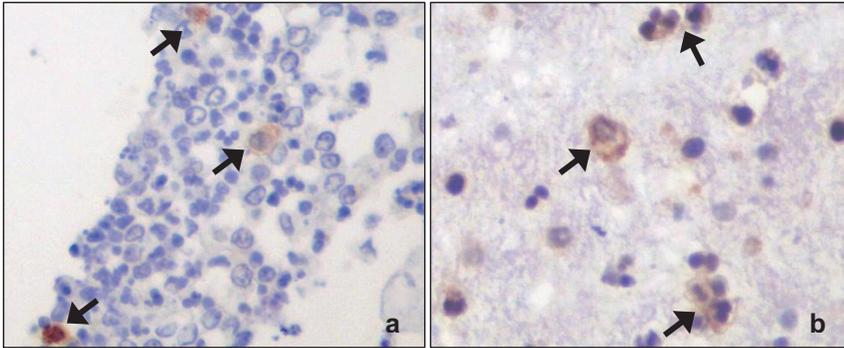


Abbildung 4.24: Immunhistologischer Nachweis von FCoV-Antigen- (a) und IL-6- (b)-positiven Entzündungszellen (Pfeile) in einem Pellet aus Exsudatflüssigkeit der Brusthöhle von Katze S518-10 (DAB, Papanicolaous Hämatoxylin, Objektiv x40).

Abbildung 4.25: Beispiele für Interleukin-6-positive Zellen in FIP-Läsionen.

(a) S1466-09, granulomatöse Meningitis (* meningeales Gefäß), Objektiv x20; (b) S1300-09, Granulom in der Leber (* Hepatozyt), Objektiv x40; (c) S1300-09, pyo-granulomatöse und nekrotisierende Entzündung im Omentum, Objektiv x40; (d) S1466-09 Peri- und Lymphadenitis (* Sinusbereich), Objektiv x40; (e) S1466-09, Granulom in der Niere, (* Tubulusepithel), Objektiv x40; (f) S1300-09, Peri- und Splenitis, (* Milzkapsel), Objektiv x40; (a-f) DAB, Papanicolaous Hämatoxylin.

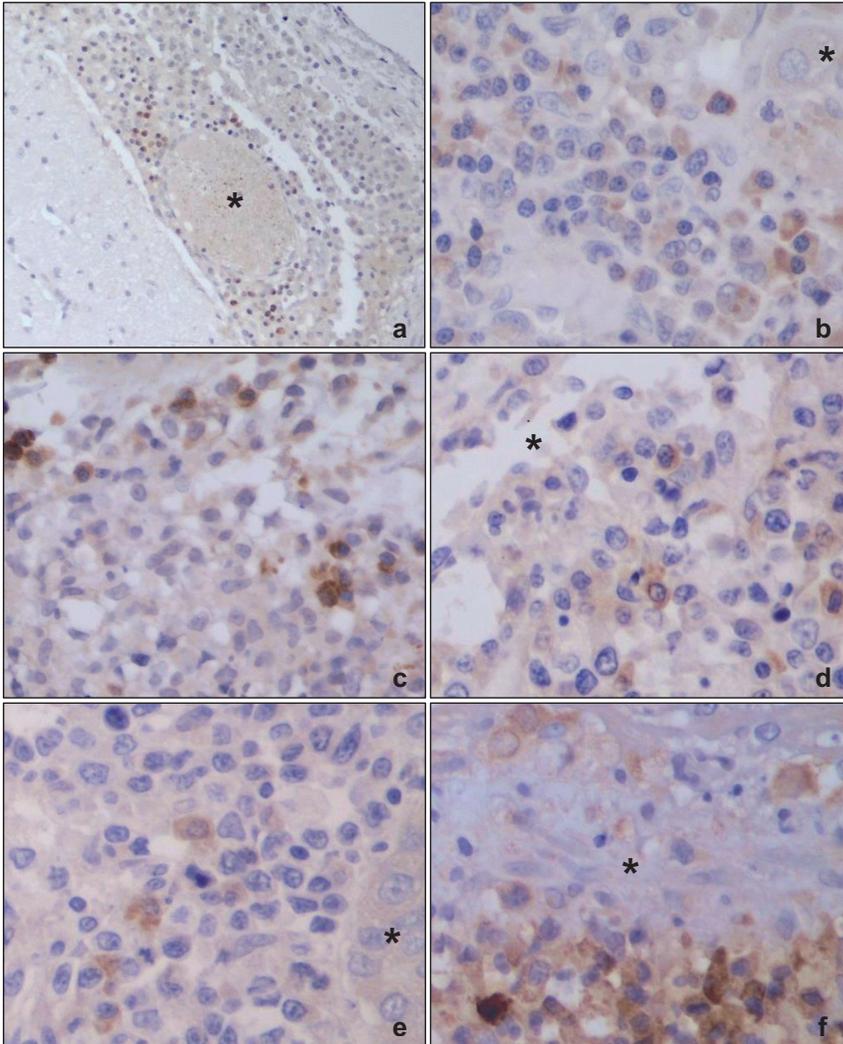


Abbildung 4.25

Außerdem konnten IL-6-positive Zellen im Knochenmark festgestellt werden (siehe Abbildung 4.26).

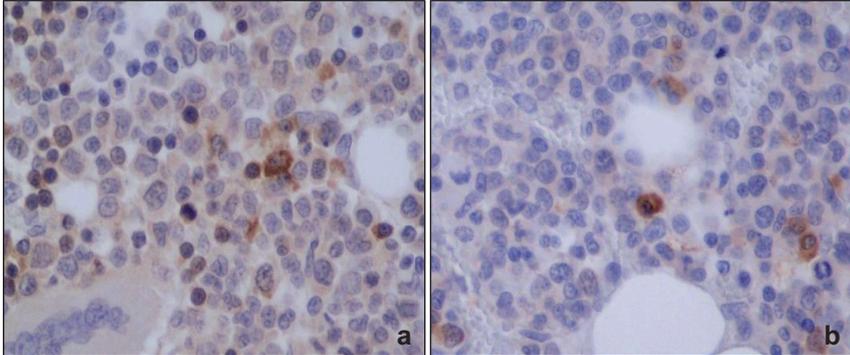


Abbildung 4.26: Beispiele für IL-6-positive Knochenmarkszellen. (a) S1300/09; (b) S1466/09 (DAB, Papanicolaous Hämatoxylin, Objektiv x40).

Mittels Doppeldarstellung konnten beide untersuchten Antigene (FCoV-Antigen und IL-6) im selben Schnitt nacheinander (siehe unter 3.4.5) oder parallel (siehe unter 3.4.6) nachgewiesen werden. Doppelt markierte Zellen, das bedeutet Zellen, die sowohl ein positives Signal für felines Interleukin-6 als auch für das FCoV-Ag aufwiesen, konnten mit keiner der beiden angewandten Methoden dargestellt werden (Abbildungen 4.27 und 4.28).

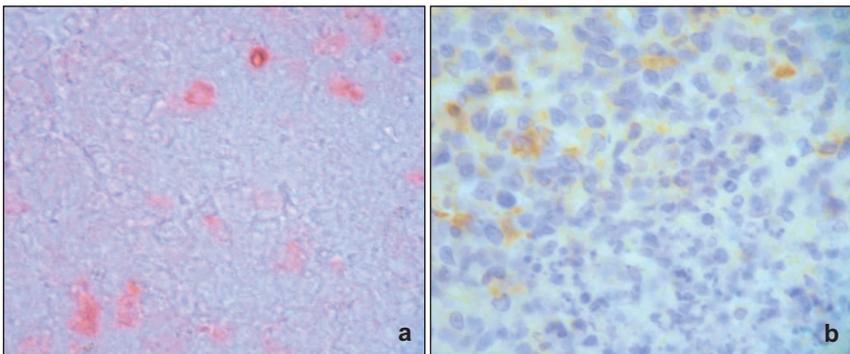


Abbildung 4.27: Sukzessive Doppeldarstellung beider Antigene am selben Schnitt. Immunhistologie zum Nachweis von IL-6 (a) und FCoV-Antigen (b). Die Lokalisationen der markierten Zellen unterscheiden sich deutlich voneinander (AEC ist Chromogen für (a) und DAB für (b); Papanicolaous Hämatoxylin, Objektiv x40).

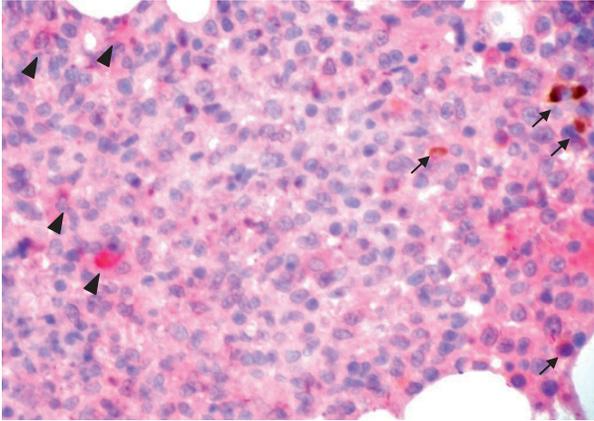


Abbildung 4.28: Doppelmarkierung mit DAB und Neufuchsin. Die Abbildung zeigt Zellen, welche positiv für Interleukin-6 (Pfeilkopf) und FCoV-Antigen (Pfeil) sind. Ein Nachweis beider Antigene in einer Zelle ist nicht zu erkennen (Objektiv x40).

Im Vergleich mit den verschiedenen Katzensgruppen wies das Knochenmark von FIP-Katzen insgesamt weniger Interleukin-6-positive Zellen auf. Die meisten positiven Zellen konnten bei den „gesunden“ Tieren ermittelt werden (Abbildung 4.29).

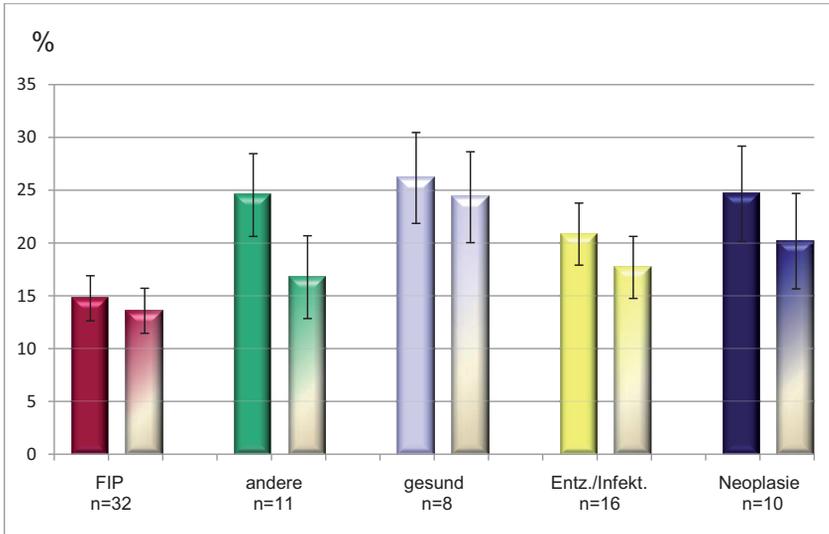


Abbildung 4.29: Vergleichende Darstellung des Anteils an IL-6-positiven Zellen in Röhrenmark und spongioses Knochenmark (IL-6-positiv Zellen/Gesamtzellzahl, Angaben in %, dargestellt sind der arithmetische Mittelwert und dessen Standardfehler). Die ausgefüllten Balken zeigen den Anteil des Röhrenmarks, die graduell gefüllten Balken den des spongioses Knochenmarks.

Statistisch signifikante Unterschiede konnten nur im spongioses Knochenmark zwischen den „gesunden“ sowie den Katzen mit Neoplasien und den FIP-Katzen beobachtet werden (Abbildung 4.30).

Ergebnisse

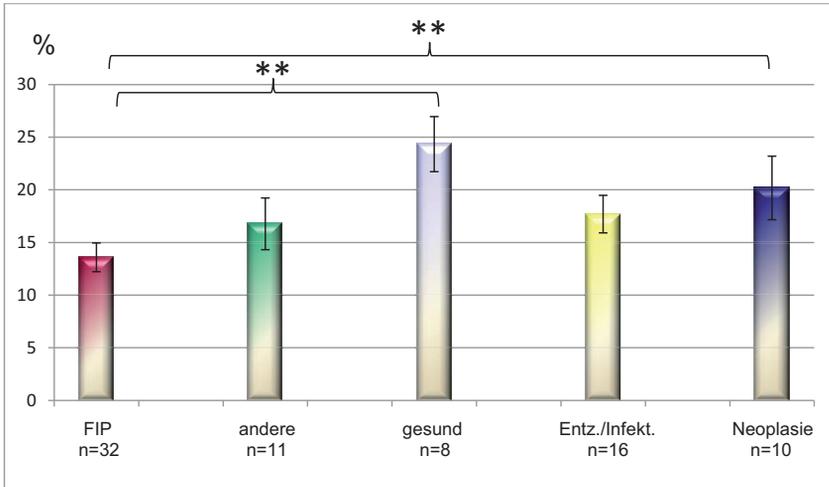


Abbildung 4.30: Anteil der IL-6-positiven Zellen im spongiösem Knochenmark (IL-6-positive Zellen/Gesamtzellzahl, Angaben in %, dargestellt sind der arithmetische Mittelwert und dessen Standardfehler).

** : signifikant mit $p < 0,01$.

Hinsichtlich der FIP-Form wurden keine statistisch bedeutenden Unterschiede im Anteil Interleukin-6-positiver Zellen festgestellt (Abbildung 4.31).

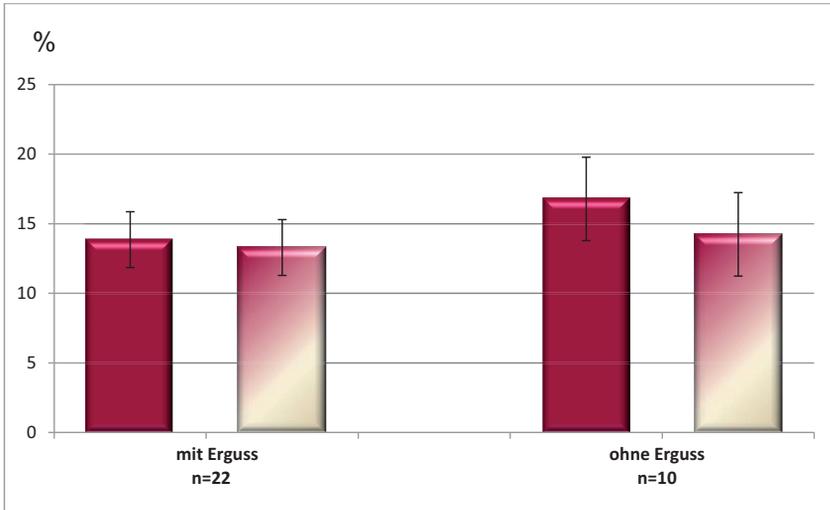


Abbildung 4.31: Vergleichende Darstellung des Vorkommens von IL-6-positiven Zellen in Röhrenmark und spongiosen Knochenmark der FIP-Katzen (IL-6-positiv Zellen/Gesamtzellzahl, Angaben in %, dargestellt sind der arithmetische Mittelwert und dessen Standardfehler). Die ausgefüllten Balken zeigen den Anteil IL-6-positiver Zellen im Röhrenmark, die graduell gefüllten Balken den im spongiosen Knochenmark.

5 Diskussion

Auch heute gibt die feline infektiöse Peritonitis (FIP) noch viele Rätsel auf. Eine endgültige Diagnose ist bisher nicht immer möglich, so dass oft Verdachtsdiagnosen gestellt werden, die nur mittels pathologischer Untersuchung bestätigt werden können. Das Fehlen einer zur Heilung führenden Therapie und einer effektiven Impfung stellt die Kleintierpraktiker auch weiterhin vor große Schwierigkeiten. Ferner ist auch die Pathogenese der weltweit verbreiteten und tödlichen Erkrankung noch nicht vollständig geklärt (Hartmann, 2005; Kipar und Meli, 2014; Pedersen, 2009).

Einig sind sich die verschiedenen Forschungsgruppen darüber, dass es sich um eine immunmedierte Erkrankung handelt, bei der viele Faktoren die Entstehung und Entwicklung beeinflussen. Dazu werden das Virus als auslösendes Agens, das Immunsystem der einzelnen Katze, aber auch eine Reihe an Umweltfaktoren, die die Gesamtsituation des betroffenen Tieres modulieren, gezählt (Addie et al., 2009; Foley et al., 1997b; Hartmann, 2005; Kipar und Meli, 2014; Pedersen, 2009).

Aufgrund der besonderen Rolle des Immunsystems in der Pathogenese der FIP wurde in vorhergehenden Untersuchungen das Augenmerk auf das lymphatische Gewebe gerichtet und insbesondere die Veränderungen von Lymphknoten, Milz und Thymus untersucht (Kipar et al., 2001). Auch Untersuchungen über das Zusammenspiel des sehr komplexen Zytokinsystems wurden durchgeführt, um den Hintergründen auf die Spur zu kommen (Berg et al., 2005; Gelain et al., 2006; Kipar, 2003; Kipar und Meli, 2014).

Obwohl es sich beim Knochenmark um einen wichtigen Bestandteil des Immunsystems und eine bedeutende Quelle von Entzündungszellen handelt, wurde in den verschiedenen Untersuchungen und Beschreibungen das Knochenmark gar nicht oder nur teilweise analysiert (Kipar, 2003).

Ziel dieser Arbeit war es deshalb, die Veränderungen des Knochenmarks bei FIP-Katzen genauer darzustellen und auf das Vorkommen FIP-typischer Veränderungen zu untersuchen. Außerdem sollte festgestellt werden, inwiefern sich die erhobenen

Befunde von Knochenmarksveränderungen anderer Katzen mit verschiedenen Erkrankungen unterscheidet.

Eine weitere Fragestellung war, ob Interleukin-6, welchem im Rahmen der FIP zumindest in Kombination unter anderem mit TNF und IL-1 β eine systemische Wirkung auf das Knochenmark zugeschrieben wird (Kipar, 2003; Kipar und Meli, 2014), das Knochenmark lokal beeinflusst.

5.1 Knochenmark

Das Knochenmark spielt als eines der größten Organe des Körpers, das Hauptorgan des hämatopoetischen Systems und als primäres und sekundäres lymphatisches Organ eine große Rolle im Rahmen von entzündlichen, neoplastischen und toxischen Prozessen. Daher ist seine Untersuchung, insbesondere bei pathologischen Vorgängen, von besonderem Interesse (Bloom und Lewis, 1990; Breuer et al., 1998; Elmore, 2006a; Kremer et al., 2005; Osmond, 1980; Reagan et al., 2011; Travlos, 2006a, b).

Viele Faktoren, unter anderem die Lokalisation, die Verteilung, die Zusammensetzung und die Veränderlichkeit des Knochenmarks, beeinflussen dabei die Qualität und damit auch die Ergebnisse einer solchen Untersuchung. Aus diesem Grund finden sich in den verschiedenen Literaturquellen Hinweise und Empfehlungen, welche die Probenentnahme und -bearbeitung und damit das Gelingen der angestrebten Untersuchungen unterstützen sollen (Elmore, 2006a; Gruner, 1912; Petterino et al., 2003; Travlos, 2006b; Valli, 2007b; Varicak, 1938).

5.1.1 Beprobung und Bearbeitung des Untersuchungsmaterials

Für die Untersuchung des Knochenmarks werden verschiedene Lokalisationen vorgeschlagen (Deldar, 1990; Elmore, 2006a; MacKenzie, 1990; Reagan et al., 2011; Rizzi et al., 2010; Valli, 2007b; Varicak, 1938). Da sich mit fortschreitendem Alter das hämatopoetisch aktive Gewebe im Röhrenknochen in die Epiphysen und die Randbereiche der Diaphyse zurückzieht und durch Fettgewebe als Platzhalter ersetzt wird, findet man bei älteren Tieren oft nur noch einen dünnen Randsaum aus hämatopoetisch aktiven Zellen, welcher das Fettmark im Röhrenknochen umgibt (Elmore, 2006a; Gruner, 1912; Petterino et al., 2003; Travlos, 2006b; Valli, 2007b; Varicak, 1938). Eine Untersuchung hinsichtlich der Zusammensetzung des Gewebes ist in solchen Fällen an spongiösem Knochenmark durchzuführen. Die Untersuchung des Röhrenmarks scheint daher nur dann sinnvoll, wenn es sich bei den zu untersuchenden Proben um solche junger Tiere handelt oder wenn eine Aktivierung des hämatopoetischen Systems vorliegt.

Aufgrund der Tatsache, dass es sich bei der FIP überwiegend um eine Jungtiererkrankung handelt (Foley et al., 1997b; Hartmann, 2005; Hirschberger et al., 1995), das Untersuchungsgut im Wesentlichen junge Tiere umfasste (siehe Tabelle 4.1 bzw. 9.1.1) und eine Aktivierung des Knochenmarks im Rahmen dieser Erkrankung in der Literatur beschrieben ist (Breuer et al., 1998; Feldmann und Jortner, 1964; Kipar et al., 1998; Montali und Strandberg, 1972), konnten in dieser Untersuchung Knochenmarksproben aus Röhrenknochen und spongiöses Knochenmark untersucht und miteinander verglichen werden.

Zur makroskopischen Begutachtung des Knochenmarks wurde im Rahmen der Sektion ein Röhrenknochen aufgeschlagen. Die Beprobung des Röhrenmarks erwies sich daher als recht einfach, weil der Knochenmarkszylinder leicht aus dem routinemäßig aufgeschlagenen Os femoris zu entnehmen war. Die Beprobung des spongiösen Knochenmarks gestaltete sich dagegen etwas aufwendiger, da zunächst das umgebende Muskel- und Bindegewebe der ausgewählten Lokalisation entfernt und anschließend eine entsprechend adäquate Knochenprobe herausgesägt werden musste.

In dieser Studie wurden für die Untersuchung des spongiösen Knochenmarks bei FIP-Katzen die verschiedensten Knochenproben, wie sie in der Literatur empfohlen werden (Elmore, 2006a; Gruner, 1912; Petterino et al., 2003; Rizzi et al., 2010; Travlos, 2006b; Valli, 2007b; Varicak, 1938), ausgewählt. Dies diente zum einen dazu, einen ersten Eindruck zu gewinnen, welche Lokalisation sich aufgrund der gewonnenen auswertbaren Gewebegröße und des Bearbeitungsaufwands als umsetzbar und sinnvoll erweist. Zum anderen war es interessant zu beobachten, ob sich möglicherweise unterschiedliche Befunde in den verschiedenen Knochenlokalisationen ergeben.

Da sich das Gesamterscheinungsbild des Knochenmarks an den verschiedenen Lokalisationen nicht voneinander unterschied (Gruner, 1912; Valli, 2007b), die Untersuchung aber vergleichbar und einheitlich gestaltet sein sollte, wurde das Sternum als bevorzugtes Probenmaterial für die vergleichende Auswertung der Zellularität und der verschiedenen weiteren untersuchten Parameter (z. B. Häufigkeit

von Apoptosen und Mitosen, Interleukin-6-positiven Zellen sowie Megakaryozyten eingesetzt.

Dies lag zum einen an der verhältnismäßig einfachen Entnahmemöglichkeit, aber auch an der im Vergleich einheitlichen Menge an Knochenmark, welches auch bei Katzen unterschiedlicher Größe zur Untersuchung zur Verfügung stand.

5.1.2 Entkalkung

Für die weitere histologische Aufarbeitung und Untersuchung von gewonnenen spongiosen Knochenmarksproben ist eine Entkalkung des Gewebes erforderlich (Elmore, 2006a; Kremer et al., 2005; Lang, 2006; Reagan et al., 2011; Travlos, 2006b).

Da in dieser Studie neben der Beurteilung von H&E-gefärbten Schnitten zusätzlich eine immunhistologische Aufarbeitung angestrebt war, wurde ein Entkalkungsprotokoll mit einem Chelatbildner (EDTA) gewählt (Kremer et al., 2005; Lang, 2006; Reagan et al., 2011; Travlos, 2006b). Hierbei erwies sich insbesondere der Schritt der Wässerung nach dem Entkalken als sehr wichtig, da oftmals nach der weiteren Prozessierung das zuvor schneidbare Gewebe deutlich an Härte zunahm und darunter wiederum die Schnittqualität zu leiden hatte. Dies ist dadurch zu erklären, dass verbliebenes EDTA in alkoholischen Lösungen, wie sie für die Entwässerung und die Einbettung in Paraffin verwandt werden, unlösliche Präzipitate bilden (Lang, 2006).

Im Rahmen dieser Studie war der umgebende Knochen nicht von Bedeutung, weshalb dieser weitestgehend entfernt und damit die Schnittqualität, vor allem durch die geringere Probengröße, die kürzere Entkalkungszeit sowie den geringeren Anteil an Kollagen, deutlich erhöht werden konnte (Lang, 2006).

Dies betraf vor allem das Abschwimmen der Gewebeproben, insbesondere während der verschiedenen Behandlungsschritte der immunhistologischen Aufarbeitung. Dabei war es zudem hilfreich, die Schnitte auf Adhäsions-Objektträger (in diesem Fall SuperFrost® Plus; Langenbrinck, Emmendingen) aufzubringen (Lang, 2006). Durch die kürzere Entkalkungszeit konnten durch die Entkalkung entstehende Artefakte reduziert werden (MacKenzie, 1990; Reagan et al., 2011; Travlos, 2006b).

Außerdem konnte eine deutlich geringere Schnittdicke für eine bessere Beurteilbarkeit der Knochenmarkszellen gewählt werden.

Dies erleichterte die Auswertung sehr, da die Überlagerung der Zellen nicht nur die Beurteilung der Morphologie der Einzelzellen, sondern auch die Auswertung der immunhistologischen Signale negativ beeinflusst (Elmore, 2006a; Reagan et al., 2011; Travlos, 2006b).

5.1.3 Untersuchung des Knochenmarks

Mittels histologischer Untersuchung ist eine Beurteilung der Knochenmarksstruktur sowie der Zellularität und eine Schätzung des M:E-Verhältnisses und der Eisenspeicher möglich. Neben einer genaueren Untersuchung der einzelnen Zelllinien können Befunde hinsichtlich vorliegender Entzündungen, Neoplasien, Pigmentablagerungen und Infektionserregern erhoben werden (Bloom und Lewis, 1990; Breuer et al., 1998; Elmore, 2006a; Gruner, 1912; MacKenzie, 1990; Petterino et al., 2003; Reagan et al., 2011; Rizzi et al., 2010; Travlos, 2006a, b).

Im Vergleich zum Knochenmark des Hundes sind die Eisenspeicher am histologischen Schnitt der Katze, aufgrund des Fehlens von anfärbbarem Eisen, nicht beurteilbar (Weiss, 2010b).

Zur Beurteilung der Zellularität ist insbesondere das Verhältnis des hämatopoetischen Gewebes zum Fettgewebe bedeutsam (MacKenzie, 1990; Reagan et al., 2011; Travlos, 2006b).

In dieser Untersuchung gelang histologisch ein guter Überblick über den Zellgehalt und die Zusammensetzung des untersuchten Gewebes.

Hinsichtlich der Beurteilung einzelner Zelllinien sind allerdings die Möglichkeiten der Histologie eingeschränkt. So können vor allem die reiferen Stadien der erythroischen und myeloischen Zellen, Adipozyten, Mastzellen und Megakaryozyten identifiziert werden (Reagan et al., 2011; Travlos, 2006b).

Entsprechend waren in dieser Studie die meisten Zellen den jeweiligen Zellpopulationen zuzuordnen. Mit Hilfe der sehr dünnen Gewebeschnitte konnten viele Details dargestellt werden. Allerdings waren auch viele, insbesondere zytologische, Charakteristika nicht zu beurteilen. Vor allem unreifere Zellpopulationen

und Vorläuferzellen konnten nur noch grob den verschiedenen Zellreihen zugeordnet werden. Ebenso gestaltete sich die Abgrenzung der lymphatischen Zellen als nicht eindeutig, weshalb, wie in der Literatur beschrieben, für eine genauere Zuordnung weitere histochemische, immunhistologische oder auch zytologische Auswertungen durchgeführt werden müssten (Elmore, 2006a; Reagan et al., 2011; Travlos, 2006a, b).

Eine weitere Einschränkung der Detailerkennbarkeit wird durch postmortale Veränderungen des Gewebes verursacht (MacKenzie, 1990; Reagan et al., 2011; Travlos, 2006a). Obwohl es sich bei den untersuchten Katzen in dieser Studie um Tiere handelt, die in den meisten Fällen bereits einige Stunden tot waren, bevor sie untersucht werden konnten, waren die Knochenmarksproben gut beurteil- und auswertbar. Tiere, bei denen in der histologischen Untersuchung deutliche postmortale Veränderungen im Knochenmark vorlagen, wurden nicht in diese Studie eingeschlossen, weil aufgrund der geringen Detailerkennbarkeit eine genauere Auswertung nicht möglich war. Außerdem war eine immunhistologische Untersuchung in diesen Fällen oft nicht auswertbar oder negativ.

Insgesamt zeigte sich das Zellbild in allen untersuchten Knochenmarkslokalisationen vergleichbar (Gruner, 1912; Valli, 2007b), so dass hinsichtlich der Auswahl der Lokalisation vor allem praktische, überwiegend technische Überlegungen mit einfließen konnten (siehe auch unter 5.1.1).

Allerdings erwies sich das Röhrenmark, insbesondere hinsichtlich der Beurteilung der Zellularität des Knochenmarks, als reaktiver und damit aussagekräftiger. Gleichwohl konnten dieselben Veränderungen auch am spongiösen Knochenmark festgestellt werden, welches, wenn auch hinsichtlich der Quantität weniger reaktiv, vergleichbare Ergebnisse erbrachte.

Dies lässt sich damit erklären, dass dem Knochenmark in den Diaphysen der Röhrenknochen ein deutlich größeres Platzangebot vorliegt und es hier besser auf einen gesteigerten Bedarf reagieren kann. Auch in der Spongiosa wird zum Teil hämatopoetisches Gewebe durch Fettzellen ersetzt, allerdings sind die Reaktionsmöglichkeiten innerhalb der Knochenbälkchen eingeschränkt (Travlos, 2006a; Valli, 2007a).

5.2 Feline infektiöse Peritonitis

Die feline infektiöse Peritonitis spielt auch heute noch eine bedeutende Rolle. Durch die weltweite Verbreitung der feline Coronaviren und den vielen verschiedenen Faktoren, welche die Entstehung und Entwicklung dieser Erkrankung beeinflussen, stehen nicht nur Katzenzüchter oder Betreuer von Katzenpensionen und Tierheimen vor einem großen Problem. Auch private Katzenhalter sind nicht selten mit Erkrankungs- und Todesfällen ihrer Schützlinge konfrontiert (Foley et al., 1997b; Hartmann, 2005; Horzinek und Osterhaus, 1979a, b).

Je nach Form und Ausprägung der FIP gelingt es dem betreuenden Tierarzt mehr oder weniger gut eine Verdachts- oder endgültige Diagnose zu stellen (Addie et al., 2009; Hartmann, 2005; Hirschberger et al., 1995; Pedersen, 1995).

5.2.1 Bedeutung von Alter, Rasse und Geschlecht bei der Erkrankung

Die Verteilung hinsichtlich Alter, Rasse und Geschlecht unter den FIP-Katzen in dieser Untersuchung deckt sich mit dem in der Literatur berichteten Vorkommen. Die Daten aller untersuchten Tiere sind in Tabelle 9.1.1 zusammengefasst.

Die FIP wird als Jungtiererkrankung beschrieben, wobei Tiere bis zwei Jahre häufiger betroffen sind (Foley et al., 1997b; Hartmann, 2005; Hirschberger et al., 1995). Auch in dieser Untersuchung waren primär sehr junge Katzen an FIP erkrankt. Davon waren etwa 60 % der Tiere nur wenige Monate alt. Vereinzelt fanden sich auch Tiere mit einem Alter von über fünf Jahren. Das älteste Tier mit FIP dieser Untersuchung wies ein Alter von neun Jahren auf (S1378-09).

Uneinheitliche Beschreibungen liegen zur Geschlechterverteilung vor. Während einige Autoren vermehrt FIP-Fälle bei männlichen, überwiegend unkastrierten Tieren beobachteten (Benetka et al., 2004; Rohrbach et al., 2001; Soma et al., 2013), konnten andere keine Geschlechtsprädisposition feststellen (Foley et al., 1997b; Herrmann, 2010; Leukert, 2002).

In dieser Untersuchung war ein größerer Anteil der FIP-Katzen männlich oder männlich kastriert und nur wenige weibliche oder weiblich kastrierte Tiere betroffen. Allerdings kann aufgrund der geringen Stichprobengröße der Untersuchungsgruppen in dieser Studie hinsichtlich der Alters- und Geschlechterverteilung, insbesondere des Vergleichs zwischen kastrierten und unkastrierten Tieren, nur eine Tendenz angegeben werden.

Hinsichtlich der Rasseverteilung kann auf Basis dieser Studie ebenfalls keine eindeutige Aussage getroffen werden. Wie bereits beschrieben (Benetka et al., 2004; Herrmann, 2010; Pesteanu-Somogyi et al., 2006; Rohrbach et al., 2001; Soma et al., 2013; Wolfe und Griesemer, 1966), waren unter den FIP-Katzen verschiedene Rassekatzen, allerdings war bei einem hohen Anteil der untersuchten Tiere aufgrund fehlender Angaben eine eindeutige Rassezuordnung nicht möglich. Bei vielen Katzen wurde als Rasse EKH angegeben, obwohl damit häufig nur die Hauskatze und keine spezifische Katzenrasse gemeint ist. Aus diesem Grund wurden diese Tiere als eigene Gruppe betrachtet. Infolgedessen und aufgrund der geringen Tierzahlen in den Untersuchungsgruppen ist eine epidemiologische Interpretation auch hinsichtlich einer Rasseprädisposition nicht sinnvoll.

5.2.2 Bedeutung der FIP-Form

Die FIP-Form betreffend lagen Tiere mit und ohne Körperhöhlenergüsse zur Untersuchung vor (siehe Tabelle 9.1.1). Das Vorkommen des Exsudats war, wie bekannt (Evermann et al., 1995; Fischer et al., 2012; Pedersen, 2009), variabel in einer oder mehreren Körperhöhlen zu finden, ohne erkennbare Assoziation zu Alter, Geschlecht oder Rasse der Tiere. Auch der Anteil an Fibrinausfällungen und -auflagerungen auf den Organen und serösen Häuten sowie das Ausmaß der makroskopisch erkennbaren Granulome in und auf den Organen war, auch hinsichtlich der Organverteilung, sehr unterschiedlich und entspricht damit den in der Literatur beschriebenen Angaben (Al Milli, 2012; Colby und Low, 1970; Hayashi et al., 1980; Holzworth, 1963; Kipar et al., 1999b; Kipar und Meli, 2014; Montali und Strandberg, 1972; Pedersen, 2009; Stevenson et al., 1971; Wolfe und Griesemer, 1966; Wolfe und Griesemer, 1971).

Eine genaue Aufstellung der betroffenen Körperhöhlen und Organe ist in Tabelle 9.1.2.1 zu finden.

Hinsichtlich der erhobenen Befunde am Knochenmark konnte ebenfalls kein Bezug zur vorliegenden FIP-Form hergestellt werden (siehe auch unter 5.2.3).

5.2.3 Veränderungen des Knochenmarks

5.2.3.1 Vorkommen FIP-spezifischer Veränderungen im Knochenmark

FIP-typische Veränderungen, wie Granulome und Nekrosen, im Knochenmark sind in der Literatur nur sehr selten beschrieben (Breuer et al., 1998; Hayashi et al., 1980; Weiss et al., 1980).

In dieser Studie konnten bei sechs Tieren aus der FIP-Gruppe Läsionen im Knochenmark beobachtet und als typische FIP-Granulome identifiziert werden. Eine Assoziation der Granulombildung im Knochenmark zu Alter, Rasse und/oder Geschlecht der untersuchten Tiere oder zur FIP-Form konnte nicht ermittelt werden. Bei den entsprechenden Tieren handelte es sich um überwiegend sehr junge Katzen, allerdings wies auch ein 1,5 Jahre altes Tier (S771-11) Granulome im Knochenmark auf. Sowohl weibliche als auch männliche Tiere sowie Vertreter verschiedener Rassen waren betroffen.

Hinsichtlich der FIP-Form wiesen die Katzen zum Teil Körperhöhlenergüsse auf. Aber auch bei Tieren ohne Flüssigkeitsansammlungen konnten Granulome im Knochenmark gefunden werden. FIP-typische Veränderungen lagen nicht nur im Knochenmark, sondern auch in den verschiedenen Organen der Tiere vor.

Dabei entsprach der histologische Aufbau der Granulome im Knochenmark dem der Veränderungen in den anderen Organen und dem in der Literatur beschriebenen (Al Milli, 2012; Berg et al., 2005; Breuer et al., 1998; Feldmann und Jortner, 1964; Kipar et al., 1998; Kipar et al., 2005; Tammer et al., 1995).

Inwiefern es sich dabei um alterierte Gefäße handelt, konnte in den miliaren Knochenmarksveränderungen nicht eruiert werden, da sich histologisch keine Gefäßstrukturen darstellten.

Die Knochenmarksproben aller anderen Tiere wiesen keine derartigen oder ähnlichen Veränderungen auf (siehe Tabelle 9.1.3).

Bei zwei Tieren konnte in den Granulomen des Knochenmarks erstmals FCoV-Ag nachgewiesen werden (S1345-10 und S1349-10).

Die vorliegenden Literaturquellen, in denen das Vorkommen von Granulomen oder Nekrosen im Knochenmark erwähnt wird, beinhalten keine Untersuchungen zum Antigen-Nachweis in diesen Läsionen (Breuer et al., 1998; Hayashi et al., 1980; Weiss et al., 1980).

Die Tatsache, dass Antigen in den Granulomen dieser Untersuchung nur bei zwei Tieren nachweisbar war, ist auf die geringe Probengröße und nicht auf fehlendes Antigen zurückzuführen. Die Granulome waren nie makroskopisch erkennbar und meist in Folgeschnitten nicht mehr auffindbar, so dass ein immunhistologischer Antigennachweis erst gar nicht durchgeführt werden konnte. Die immunhistologisch aufarbeitbaren Granulome wiesen jedoch, analog zu FIP-Veränderungen in anderen Organen, FCoV-Ag-positive Makrophagen auf.

Immunhistologisch FCoV-Ag-negative Granulome im Knochenmark lagen in dieser Studienpopulation nicht vor.

Ein Nachweis von FCoV-Ag im Knochenmark ohne FIP-typische Läsionen konnte bisher nicht erbracht werden (Kipar et al., 1998). Genauso fanden sich auch in den Knochenmarksproben der betroffenen Tiere keine positiven Reaktionen außerhalb der Granulome des Knochenmarks. Auch die immunhistologische Untersuchung zum Nachweis des FCoV-Ag in den Proben der übrigen 26 FIP-Katzen sowie der anderen Katzensgruppen dieser Studie verlief mit negativem Ergebnis.

Dennoch scheint das Auftreten von Knochenmarksveränderungen häufiger zu sein als angenommen. Da das Knochenmark ebenso von pathologischen Veränderungen betroffen sein kann, handelt es sich um ein Organ, das nicht nur aufgrund seiner Funktion im Rahmen der Blutbildung und Immunabwehr Beachtung finden sollte. Allerdings erfordert der Nachweis von Granulomen im Knochenmark einen hohen Aufwand in der Beprobung und Aufarbeitung der verschiedensten Knochenmarkslokalisationen.

Aufgrund der in dieser Studie festgestellten miliaren und zufälligen Verteilung spezifischer Knochenmarksbefunde eignet sich das Knochenmark daher nicht für den Nachweis der FIP in der Routine-Diagnostik.

5.2.3.2 Weitere Veränderungen des Knochenmarks

Neben den Granulomen konnte in dieser Untersuchung eine auffällig hohe Aktivität des Knochenmarks, insbesondere des untersuchten Röhrenmarks, festgestellt werden, welche als reaktiv auf die entzündlichen Prozesse im Rahmen der FIP zu interpretieren ist.

Die FIP-Katzen wiesen, insbesondere im Vergleich zu den als „gesund“ erachteten Katzen, ein deutlich aktiveres Knochenmark auf. Auch Tiere, die Entzündungen anderer Ätiologie aufwiesen, zeigten einen höheren Zellgehalt als die aus anderen Untersuchungsgruppen. Diese Unterschiede konnten weniger deutlich auch im spongiosen Knochenmark festgestellt werden. Dabei konnte die semiquantitativ ermittelte Einschätzung der Zellularität mittels morphometrischer Analyse bestätigt werden. So wiesen Tiere mit sehr hohem Zellgehalt des Knochenmarks über 70 %, teilweise bis 100 %, an hämatopoetisch aktivem Knochenmark von der gesamten Knochenmarksfläche in den untersuchten Proben auf. Entsprechend verhielt es sich mit den anderen ausgewählten Zellularitätsgraden (siehe Tabellen 9.1.4 - 9.1.9).

Dies entspricht den Angaben in der Literatur. Die wenigen Autoren, die detaillierter auf das Knochenmark eingehen, sprechen allgemein von Hyperzellularität oder Hyperplasie (Breuer et al., 1998; Kipar et al., 1998).

Auffällig ist daher, dass in dieser Untersuchung auch Proben von Katzen mit FIP vorlagen, die eine sehr geringe Zellularität aufwiesen (S391-10; S1563-10; S339-11; S1374-11; siehe Tabellen 9.1.3.1 und 9.1.9.1). In diesen Knochenmarksproben war im Röhrenmark des Femurs weniger als 40 %, in den Proben des spongiosen Knochenmarks maximal 60 % hämatopoetisch aktives Gewebe nachzuweisen (siehe Tabellen 9.1.4.1 und 9.1.4.2). Der übrige Anteil der Knochenmarksfläche bestand im Wesentlichen aus Fettzellen. Dabei konnte keine Assoziation zum Alter des Tieres oder der FIP-Form festgestellt werden. Drei der vier Tiere waren im Alter von drei bis sechs Monaten und gehörten somit zu den jüngsten Tieren, die vierte Katze kann mit

3,5 Jahren den ältesten Tieren dieser Untersuchungspopulation zugeordnet werden. Je zwei Tiere wiesen typische Läsionen mit Erguss oder FIP-typische Veränderungen ohne Flüssigleitsansammlung in einer Körperhöhle auf.

Diese Beobachtung ist bisher in dieser Form nicht in der Literatur aufgeführt. Zum einen ist das Knochenmark juveniler Tiere allgemein eher aktiv und daher von höherer Zellularität und wird mit fortschreitendem Alter durch Fettmark als Platzhaltergewebe ersetzt (Petterino et al., 2003; Travlos, 2006b; Valli, 2007a).

Zum anderen führen entzündliche Veränderungen und Infektionserkrankungen in der Regel zu einer Aktivierung des Knochenmarks, wenn es nicht wie beispielsweise im Fall der Parvovirusinfektion, bei der die Knochenmarkszelle als Zielzelle des Erregers fungiert, direkt betroffen ist (Breuer et al., 1998; Travlos, 2006a; Valli, 2007a).

Die Erhöhung des Gehalts an Fettzellen im Knochenmark könnte als möglicher Erschöpfungszustand infolge eines chronischen Krankheitsverlaufs des Knochenmarks interpretiert werden (Gruner, 1912). In den veränderten Geweben und Organen lagen teilweise ältere Granulome mit Plasmazellen und wenig nachweisbarem Antigen und ganz akute fibrinöse Veränderungen in den Körperhöhlen parallel vor, sodass möglicherweise auch eine Reaktion des Knochenmarks auf den akuten Krankheitschub noch nicht oder nicht mehr stattgefunden hat. Allerdings kann auch eine das Immunsystem und das Knochenmark supprimierende Therapie einen nicht unerheblichen Einfluss auf die Zellularität des Knochenmarks haben (Travlos, 2006b).

Zum Teil waren diese Tiere mehrere Tage mit Corticosteroiden vorbehandelt. Leider lagen nicht für alle untersuchten Katzen eindeutige und vollständige und damit vergleichbare Angaben zur Therapie und deren Dauer in den Vorberichtsunterlagen vor.

In einigen Untersuchungen spezifizieren die Autoren ihre Angaben zur Hyperzellularität des Knochenmarks und sprechen von einer Hyperplasie myeloischer Zellen, wobei meist Vorläufer der granulozytären Zellen und insbesondere der neutrophilen Granulozyten gemeint sind (Breuer et al., 1998; Feldmann und Jortner, 1964; Kipar et al., 1998; Montali und Strandberg, 1972).

So fiel in der vorliegenden Untersuchung das Dominieren von blastoiden Vorläuferzellen auf (siehe Tabellen 9.1.3 und 9.1.10), die zunächst rein morphologisch, wenn auch unter Vorbehalt, der myeloischen Reihe zuzuordnen waren. Die Problematik der Zuordnung und Identifikation einiger Zellpopulationen, unter anderem der frühen Vorläuferstufen, wird ausführlicher unter 5.1.3 diskutiert. Es ist allerdings davon auszugehen, dass es sich den entzündlichen Veränderungen und damit auch dem gesteigerten Bedarf entsprechend um sehr junge Vorläuferzellen der neutrophilen Granulozyten und Makrophagen handelt. Diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen einer anderen Untersuchung, in der bei FIP-Katzen im Vergleich zu SPF-Katzen der Anteil der myelomonozytären Zellen ebenfalls deutlich erhöht war (Kipar, 2003). Es wäre daher sinnvoll, im Rahmen weiterer Untersuchungen, eine immunhistologische Charakterisierung anzuschließen, um diese Zellen besser zu ordnen bzw. genauer bestimmen zu können.

Bei einigen Tieren (S13-10, S518-10, S1349-10, S1534-10, S1768-10, S653-11, S771-11; siehe Tabellen 9.1.3.1 und 9.1.10.1) konnte durch das Vorliegen reiferer Vorläuferzellen die Vermutung, dass es sich um eine gesteigerte Myelopoese handelt, bekräftigt werden. Trotzdem sind weder der hohe Blastenanteil, noch das Dominieren der Myelopoese als FIP-spezifisch zu interpretieren. Vielmehr ist davon auszugehen, dass es sich dabei um reaktive Veränderungen des Knochenmarks als Antwort auf das Vorliegen ausgeprägter extramedullärer Entzündungsprozesse handelt (Breuer et al., 1998).

Entsprechend wiesen auch Tiere aus den anderen Untersuchungsgruppen, insbesondere jedoch jene mit entzündlichen Prozessen anderer Ätiologie, ähnliche Befunde auf (bsp. S1519-10, S888-11; siehe Tabellen 9.1.3.2 - 5 und 9.1.10.2 - 5). Allerdings ist die Proliferation der myelomonozytären Zellen und die Aktivierung der Makrophagen als Voraussetzung für die Virusreplikation und die Entstehung der krankheitstypischen granulomatösen Läsionen der FIP anzusehen (Kipar, 2003).

Hinsichtlich der Erythropoese waren bei den FIP-Katzen weniger erythroische Vorläuferzellen zu entdecken, insbesondere im Vergleich mit der „gesunden“ Katzenpopulation (siehe Abbildung 4.12 und Tabellen 9.1.3.1 + 3 und 9.1.10.1 + 3).

Viele FIP-Katzen weisen eine Anämie auf (Evermann et al., 1995; Hartmann, 2005; Hirschberger et al., 1995; Pedersen, 2009; Robison et al., 1971; Wolfe und

Griesemer, 1966). Nur für wenige Tiere dieser Studie lagen klinische Daten und Laborparameter vor, aber auch in der pathologischen Untersuchung konnte in vielen Fällen eine Anämie festgestellt werden (siehe Tabelle 9.1.2.1).

Bei regenerativen Anämien handelt es sich in der Regel um sekundäre autoimmunbedingte hämolytische Anämien, im Rahmen derer auch gegen Erythrozyten gerichtete Autoantikörper nachgewiesen werden können (Hartmann, 2005). Dadurch müsste vielmehr auch eine Aktivierung der Erythropoese zu erwarten sein. Dies lässt sich mit der zielgerichteten Aktivierung derjenigen Zellpopulationen, deren Verbrauch erhöht ist, erklären (Gruner, 1912; Reagan et al., 2011; Travlos, 2006a; Valli, 2007a). Bekanntermaßen weisen Tiere im Rahmen entzündlicher Prozesse oft nicht-regenerative Anämien (AID, anemia of inflammatory disease) auf. Dabei handelt es sich um ein multifaktorielles Geschehen, bei dem eine verkürzte erythrozytäre Überlebenszeit, eine Eisensequestration, eine inadäquate Erythropoetin-Produktion und eine unzureichende Reaktion des Knochenmarks auf gebildetes Erythropoetin beteiligt sein sollen (Ottenjann et al., 2006). Eine entscheidende Rolle hinsichtlich der Schädigung der Erythrozyten scheinen dabei aktivierte neutrophile Granulozyten zu spielen (Weiss et al., 1992; Weiss und Klausner, 1988).

Auch im Falle der FIP dominieren entzündliche Prozesse unter Beteiligung von Makrophagen und neutrophilen Granulozyten (Berg et al., 2005; Kipar et al., 1998; Kipar et al., 2005).

Es handelt sich zwar um eine Vaskulitis, welche zum Teil mit Arrosionsblutungen einhergehen kann, aber trotzdem nehmen Blutungen im Rahmen des Krankheitsverlaufs eine eher untergeordnete Rolle ein und können deshalb nicht alleinig als Ursache für die Anämie betrachtet werden.

Im Gegensatz dazu lagen bei den Tieren der Vergleichsgruppe „gesund“ ausgeprägte Blutungen im Rahmen stumpfer Traumata vor, die zu einer allerdings akuten Blutungsanämie führen können. Es ist aber davon auszugehen, dass diese Tiere vermutlich recht zügig zu Tode kamen, so dass eine blutungsbedingte Aktivierung der Erythropoese wohl auszuschließen ist. Allerdings sind in dieser Vergleichsgruppe auch Katzen mit Herzerkrankungen inbegriffen, die durch eine verminderte Sauerstoffversorgung in Abhängigkeit der Erkrankungsdauer einen Bedarfserhöhung an Erythrozyten erwarten lassen könnten.

Leider lagen in dieser Studie zahlenmäßig, auch hinsichtlich des Alters, zu wenige, direkt vergleichbare Tiere vor.

In der Literatur ist weiterhin eine Hyperplasie von Megakaryozyten beschrieben (Feldmann und Jortner, 1964). Bei einigen Tieren (S1300-09, S158-10, S1448-10 und S228-11, siehe Tabellen 9.1.3.1 und 9.1.10.1) wurden auch in dieser Studie auffällig viele und zum Teil sehr große Megakaryozyten beobachtet. Allerdings ergab die morphometrische Bestimmung der Megakaryozytendichte einen geringeren Anteil an Megakaryozyten bei den FIP-Katzen verglichen mit den anderen Katzensgruppen (siehe Tabelle 9.1.4 - 8), so dass in dieser Untersuchung eine Hyperplasie der Megakaryozyten nicht festzustellen war. Die Diskrepanz zwischen der semiquantitativen und der morphometrischen Analyse lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass die Megakaryozyten aufgrund ihrer Größe vor dem Hintergrund des insgesamt hyperplastischen Knochenmarks stärker hervortreten und dadurch eher als vermehrt wahrgenommen werden, als in Schnitten mit geringerem Anteil an hämatopoetisch aktivem Gewebe zwischen vielen Fettzellen, obwohl der Anteil tatsächlich im Verhältnis zum übrigen hämatopoetisch aktiven Gewebe verringert ist. Dies würde bedeuten, dass zwar insgesamt eine Aktivierung des Knochenmarks vorliegt, aber insbesondere die Myelopoese, wie im Rahmen einer pyogranulomatösen Entzündung erwartet, vermehrt aktiviert ist.

Eine zusätzliche Aktivierung der Megakaryozyten wäre aber denkbar, wenn nicht unerhebliche Gefäßläsionen (Berg et al., 2005; Kipar et al., 1998; Kipar et al., 2005) oder eine Thrombozytopenie infolge einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC, disseminated intravascular coagulation) (Hartmann, 2005) vorliegen, so dass eine Anpassung an eine erhöhte Durchlässigkeit der betroffenen Gefäße und den erhöhten Verbrauch an Thrombozyten eine vermehrte Produktion der entsprechenden Zellreihe erfordert.

In der Literatur werden in wenigen Untersuchungen eine Plasmazytose beziehungsweise eine fokale Aggregation von B-Zellen beschrieben (Breuer et al., 1998; Kipar et al., 1998). Unter Ersterem wird im Allgemeinen eine Hyperplasie von Plasmazellen verstanden (Elmore, 2006b).

Eingestreute Plasmazellen finden sich auch physiologischerweise im Knochenmark (Osmond, 1980; Petterino et al., 2003; Rizzi et al., 2010; Travlos, 2006b). In dieser Studie fielen in fast jeder Katzensgruppe Proben auf, in denen der Gehalt an einzelnen

eingestreuten Plasmazellen deutlich erkennbar war, so dass keine Assoziation zu einem bestimmten Krankheitsgeschehen zu erkennen war. Vielmehr ist davon auszugehen, dass es sich dabei um die physiologisch im Knochenmark vorhandenen Plasmazellen handelt. Aggregate oder eine übermäßig hohe Anzahl an Plasmazellen, einer Hyperplasie entsprechend, fanden sich in den untersuchten Proben nicht.

Bei einer FIP-Katze (S653-11, siehe Tabelle 9.1.3.1) fielen follikelartige Zellaggregate auf, bei denen es sich vermutlich um lymphfollikelartige Ansammlungen von Lymphozyten handelt. Die Bedeutung dieses histologischen Befunds ist unklar. Es ist allerdings auch in diesem Fall von einer reaktiven Veränderung auszugehen (Breuer et al., 1998; Reagan et al., 2011; Weiss, 2008, 2010a).

Solche Lymphozytenaggregate kommen bei der Katze selten vor und sind, wenn vorhanden, mit dem Vorliegen von immunvermittelten hämatologischen Störungen oder einer anderen chronischen systemischen Stimulation des Immunsystems assoziiert (Weiss, 2010a). Dies passt zum sehr variablen und teils protrahierten Krankheitsverlauf der FIP, bei der insbesondere die typischen granulomatösen Läsionen, aber auch die Veränderungen der lymphatischen Organe eine gewisse Chronizität aufweisen (Kipar et al., 1999a; Kipar et al., 1998; Kipar et al., 2001).

Leider waren auch in diesem Fall aufgrund der geringen Größe der Veränderung weiterführende immunhistologische Untersuchungen zur genaueren Bestimmung der beteiligten Zellen nicht möglich.

Weitere auffällige Befunde in dieser Untersuchung waren Hyperämie/Stauung und Erythrophagozytose, welche allein oder in Kombination in Knochenmarksproben einzelner Tiere in jeder Katzengruppe diagnostiziert wurden. Diese Befunde sind aber, außer im Falle des Tieres mit nachgewiesener Parvovirusinfektion (S1485-10), nicht als krankheitstypisch zu beurteilen (Breuer et al., 1998).

Ein hoher Anteil an Apoptosen im Knochenmark fiel vor allem bei den Katzen mit FIP auf. Dies erschien deshalb besonders interessant, weil dieser Befund möglicherweise zum Verständnis der Pathogenese der Erkrankung beitragen könnte. Die Literaturstellen, in denen Untersuchungen zum Knochenmark im Rahmen der

FIP beschrieben sind, weisen keine Hinweise auf ähnliche Beobachtungen auf (Breuer et al., 1998; Feldmann und Jortner, 1964; Hayashi et al., 1980; Kipar et al., 1998; Montali und Strandberg, 1972).

Die morphometrische Auswertung bestätigte den verhältnismäßig hohen Anteil der apoptotischen Knochenmarkszellen in der FIP-Gruppe; ein signifikanter Unterschied zwischen den Katzensgruppen war allerdings nicht festzustellen.

Hinweise darauf, dass die Knochenmarkszelle an sich oder ein Zelltyp in der unmittelbaren Nähe des Knochenmarks als Zielzelle des FCoV fungiert, konnten in dieser Untersuchung nicht ermittelt werden. Die immunhistologische Untersuchung des Knochenmarks zum Nachweis des Virusantigens verlief, wie oben beschrieben, bis auf die wenigen Fälle, in denen Granulome im Knochenmark nachweisbar waren, negativ. Dies spricht dafür, dass es sich entsprechend der bisher beschriebenen Pathogenese der FIP um eine Akkumulation FCoV-infizierter Makrophagen in den betroffenen Lokalisationen des Knochenmarks handelt (Hayashi et al., 1980; Jacobse-Geels et al., 1980; Jacobse-Geels et al., 1982; Kipar, 2003; Kipar et al., 2005; Kipar und Meli, 2014; Pedersen, 1995, 2009; Weiss und Scott, 1981).

Daher ist davon auszugehen, dass es sich bei den Apoptosen um eine reaktive Veränderung im Rahmen des Krankheitsgeschehens handelt.

Entzündliche Veränderungen (Granulome oder Nekrosen) im Knochenmark waren nur bei wenigen Katzen und nur in geringem Ausmaß zu finden, so dass ein direkter schädigender Effekt von Abbauprodukten oder lokalen Entzündungsmediatoren als Ursache eher unwahrscheinlich ist, insbesondere weil das vermehrte Auftreten von Apoptosen bei allen FIP-Katzen und auch bei Katzen anderer Gruppen auftrat. Wahrscheinlicher erscheint ein systemischer Effekt, vermutlich auf die Zytokin-homöostase des Knochenmarks, wodurch nicht nur die Proliferation der Knochenmarkszellen, sondern auch deren Differenzierung gesteuert wird (Barreda et al., 2004; Oostendorp, 2003; Petterino et al., 2003; Travlos, 2006b; Valli, 2007a, b).

Ähnliche Überlegungen wurden auch hinsichtlich der lymphozytären Depletion der lymphatischen Gewebe angestellt. Allerdings liegen in der entsprechenden Untersuchung keine Daten zum zellulären „Turnover“ (Rate der Zellproliferation und des Zelluntergangs) des Knochenmarks vor (Kipar, 2003).

Entsprechend interessant war es daher zu beobachten, dass sich die Mitoserate der FIP-Katzen trotz des hohen Blastenanteils nicht von der der anderen Katzensgruppen unterschied. Allerdings war auch ein sehr hoher Anteil junger Katzen im Untersuchungsgut vorhanden, bei denen ohnehin eine stärkere Blutzellbildung vorliegt (Petterino et al., 2003; Travlos, 2006b; Valli, 2007b).

Insgesamt müssen die Ergebnisse auch vor dem Hintergrund betrachtet werden, dass es sich bei allen Katzen um tot aufgefundene, krank verstorbene oder euthanasierte Tiere handelt. Die Tiere der in dieser Studie als „gesunde“ Vergleichskatzengruppe angenommenen Katzensgruppe wiesen keine auffälligen entzündlichen Veränderungen oder Hinweise auf Infektionserkrankungen auf.

5.3 Zytokine

Zytokine sind als Botenstoffe zwischen den Zellen an einer Vielzahl von Regulationsmechanismen der verschiedensten Körperfunktionen, insbesondere im Rahmen der Entwicklung und Reifung von Zellen, aber auch der Vermittlung der verschiedenen Immunreaktionen und von Regenerations- und Reparatursprozessen beteiligt. Es handelt sich um pleiotrope Proteine, welche sich in ihrer Funktion aufgrund redundanter Eigenschaften überschneiden. Aufgrund ihrer Hauptfunktionen werden sie verschiedenen Gruppen zugeordnet (Barreda et al., 2004; Bernad et al., 1994; Dunham, 1999; Heinrich et al., 1998; Mosmann und Sad, 1996; Murtaugh et al., 1996; Nicola, 1997; Oostendorp, 2003; Schijns und Bradley, 1997; Sudo et al., 2008).

Grundsätzlich spielen Zytokine im Rahmen von Entzündungsgeschehen eine große Rolle.

In akuten Entzündungsreaktionen sind Zytokine entscheidend an der lokal erhöhten Gefäßpermeabilität, an der Aufregulation von gefäßendothelialen Adhäsionsmolekülen und an der chemotaktischen Wirkung auf Entzündungszellen, aber auch zum Teil an der systemischen Akute-Phase-Reaktion beteiligt. Dazu gehören vor allem proinflammatorische Zytokine wie Interleukin-1 (IL-1), Tumor-Nekrose-Faktor (TNF), Interleukin-6 (IL-6) und Interleukin-8 (IL-8) (Bradley, 2008; Cronstein, 2007; Dunham, 1999; Murtaugh et al., 1996; Scholz, 1996).

Im Rahmen chronischer entzündlicher Prozesse tragen sie zu den katabolen Ereignissen wie Kachexie und Gewebszerstörung, aber auch zur Wundheilung bei (Cronstein, 2007; Dunham, 1999).

Hinsichtlich der Pathogenese der FIP wurden bereits in den verschiedensten Untersuchungen Zytokinprofile aufgearbeitet und eine mögliche Beteiligung der Botenstoffe im Rahmen der Pathogenese postuliert. Dabei wurden insbesondere den proinflammatorischen Zytokinen TNF, IL-1 und IL-6 eine größere Bedeutung zugeschrieben (Dean et al., 2003; Foley et al., 2003; Gelain et al., 2006; Giordano und Paltrinieri, 2009; Gunn-Moore et al., 1998a; Haagmans et al., 1996; Herrmann, 2010; Kipar, 2003; Kipar et al., 2005; Kipar und Meli, 2014; Kipar et al., 2006; Kiss et al., 2004; Liebner-Keller, 2010; Ohashi et al., 1989; Schijns et al., 1997; Takano et al., 2009; Takano et al., 2007a; Takano et al., 2007b).

5.3.1 Bedeutung des Einflusses von Interleukin-6 im Rahmen der FIP-Veränderungen

Interleukin-6 ist ein pleiotropes Zytokin, welches unter anderem proinflammatorische Wirkungen aufweist (Bernad et al., 1994; Cronstein, 2007; Dienz und Rincon, 2009; Heinrich et al., 1998; Hirano et al., 1990; Lin, 1992; Mohr et al., 2009; Narazaki und Kishimoto, 1997a; Ohashi et al., 1989; Scholz, 1996; Wong und Clark, 1988).

In verschiedenen Untersuchungen wurde diesem Botenstoff bereits eine Beteiligung an der Pathogenese der FIP beigemessen (Foley et al., 2003; Goitsuka et al., 1990; Gunn-Moore et al., 1998a; Kipar, 2003; Kipar et al., 2005; Kipar und Meli, 2014; Kipar et al., 2006; Ohashi et al., 1989; Schijns et al., 1997).

So wurde ein erhöhter Gehalt dieses Zytokins in Ergussflüssigkeit und im Plasma an FIP erkrankter Tiere festgestellt (Goitsuka et al., 1990). In einer weiteren Arbeit konnten mononukleäre Peritonealzellen als aktivierte Makrophagen mit unterschiedlicher Expression von IL-1, IL-6 und TNF angesprochen werden (Kipar, 2003).

Daher lag die Vermutung nahe, dass eine erhöhte Expression auch in beteiligten Entzündungszellen in Granulomen und um nekrotische Areale oder möglicherweise in umgebenden Gewebezellen vorliegt. Außerdem schien interessant, ob die Virusinfektion die Zytokinexpression direkt beeinflusst.

In den untersuchten Läsionen konnte felines Interleukin-6 nachgewiesen werden. Es fand sich ausschließlich in Entzündungszellen in Granulomen in den verschiedenen Organen, aber auch in den entzündlichen Veränderungen der serösen Häute. Dabei waren in der Regel einzelne Zellen immunhistologisch positiv. Dieses Ergebnis entspricht dem einer anderen Untersuchung, in der in einem Teil der Makrophagen, aber auch in Lymphozyten und Plasmazellen, der FIP-Granulome neben TNF und IL-1 auch eine Expression von IL-6 nachgewiesen werden konnte (Kipar, 2003).

Eine gleichzeitige Expression von IL-6 in virusantigenhaltigen Zellen wurde in der vorliegenden Untersuchung nicht festgestellt. Es ergaben sich also keine Hinweise auf eine direkte Aufregulierung des Interleukin-6-Gehalts durch die FIPV-Infektion.

Allerdings muss bedacht werden, dass es sich bei der Immunhistologie nicht um das derzeit sensitivste Nachweisverfahren handelt, sie allerdings den Vorteil der topographischen Lokalisierung des Antigens hat. Der Nachweis von Zytokinen,

insbesondere von IL-6, erweist sich aufgrund ihrer kurzen Halbwertszeit als schwierig beziehungsweise ermöglicht nur im positiven Fall eine sichere Aussage (Castell et al., 1988a; Kipar, 2003).

Aufgrund der Tatsache, dass in dieser Untersuchung keine frischtoten Katzen bzw. deren Organe untersucht wurden, muss man natürlich auch den postmortalen Abbau der Zytokine berücksichtigen. Da allerdings andere Entzündungszellen positiv waren, kann daraus aber zumindest geschlossen werden, dass die virusproduzierenden Zellen nicht das meiste IL-6 bilden.

5.3.2 Bedeutung des Einflusses von Interleukin-6 auf das Knochenmark

Bekanntermaßen wird auch die Homöostase des Knochenmarks vor allem durch lösliche Mediatoren, den Zytokinen, reguliert (Barreda et al., 2004; Johns und Christopher, 2012; Oostendorp, 2003; Petterino et al., 2003; Travlos, 2006b; Valli, 2007a, b). Aufgrund seiner vielen Funktionen, insbesondere bei der Knochenmarkszellreifung (Bernad et al., 1994; Narazaki und Kishimoto, 1997a; Oostendorp, 2003; Wong und Clark, 1988), wurde in dieser Studie die Interleukin-6-Expression in den Knochenmarksproben untersucht. Ein möglicher systemischer Einfluss des pleiotropen Botenstoffs auf das Knochenmark bei der FIP wurde bereits in anderen Publikationen vermutet (Kipar, 2003; Kipar und Meli, 2014; Kipar et al., 2006).

Grundsätzlich konnte im Knochenmark der in dieser Untersuchung vorliegenden Proben die Expression von Interleukin-6 in verschiedenen, überwiegend mononukleären Zellen nachgewiesen werden, wobei durchschnittlich ca. 15 % bis etwa 25 % der Knochenmarkszellen eine IL-6-positive Reaktion zeigten (siehe Tabelle 9.1.4). Megakaryozyten waren entgegen Ergebnissen einer anderen Untersuchung nicht markiert (Kipar, 2003). Die FIP-Katzen in dieser Studie wiesen dabei insgesamt weniger IL-6-positive Zellen im Knochenmark auf, insbesondere im Vergleich mit den „gesunden“ Tieren. Möglicherweise ist die lokale Aktivität von Interleukin-6 im Rahmen der Pathogenese der FIP herunterreguliert.

Es konnte keine Assoziation hinsichtlich eines bestimmten Zelltyps oder einer bestimmten Knochenmarksveränderung hergestellt werden, so dass ferner kein

bedeutender lokaler Einfluss dieses Zytokins auf die Veränderungen des Knochenmarks bei FIP-Katzen festgestellt werden konnte.

Allerdings wäre hier neben einer weiteren immunhistologischen Charakterisierung der Interleukin-6-exprimierenden Zellen eine Untersuchung der Expressionsmuster anderer Zytokine interessant. Dazu gehören vor allem diejenigen, denen bereits eine bedeutende Rolle in der Pathogenese der FIP zugeschrieben werden. Für TNF wurde bei Katzen mit FIP bereits eine erhöhte Expression in Monozyten/Makrophagen im Knochenmark im Vergleich zu SPF-Katzen und FIPV-infizierten Katzen ohne FIP beschrieben (Kipar, 2003).

Zusammenfassend bedeutet dies, dass Interleukin-6 nach den Ergebnissen dieser Untersuchung lokal nicht maßgeblich für die Hyperzellularität, das verstärkte Vorkommen einzelner Zellreihen oder eine erhöhte Apoptoserate im Knochenmark verantwortlich zu sein scheint. Auch konnte keine verstärkte Expression in FCoV-infizierten Makrophagen festgestellt werden. Ein systemischer Einfluss des Zytokins kann mit dieser Untersuchung allerdings nicht ausgeschlossen werden.

6 Zusammenfassung

1. Ziel dieser Untersuchung war es, die histopathologischen Veränderungen des Knochenmarks bei natürlich FIPV-infizierten und an FIP erkrankten Katzen näher zu charakterisieren und mit den Knochenmarksbefunden von Katzen mit verschiedenen anderen Erkrankungen zu vergleichen.
Desweiteren sollte mit der Etablierung des immunhistologischen Nachweises von felinem IL-6 bei der Katze die Expression dieses Zytokins in den FIP-Läsionen, aber vor allem im Knochenmark, untersucht werden, um diese vor dem Hintergrund der histopathologischen Befunde und mit Hinblick auf die Bedeutung von IL-6 bei der Pathogenese der FIP zu interpretieren.
2. Die Literaturübersicht gibt einen Überblick über den Aufbau, die Funktion und die verschiedenen Befunde des Knochenmarks unter Berücksichtigung der strukturellen, insbesondere für die histologische Aufarbeitung wichtigen, Besonderheiten.
Weiterhin werden Ätiologie und Epidemiologie, das Krankheitsbild und die pathologischen Veränderungen der FIP, unter besonderer Berücksichtigung der hämolympathischen Organe, sowie der Stand der Forschung hinsichtlich der Pathogenese dargestellt.
Außerdem wird eine Übersicht über die Rolle und Wirkweise von Zytokinen, im Speziellen von Interleukin-6, im Rahmen von Entzündungsprozessen und ihre Bedeutung bezüglich der Pathogenese der FIP gegeben.
3. Die Untersuchungen erfolgten an formalinfixierten, teils EDTA-entkalkten und in Paraffin eingebetteten Knochenmarksproben aus der Diaphyse des Femurs und dem Sternum von insgesamt 77 Katzen aus dem Sektionsgut des Instituts für Veterinär-Pathologie der Justus-Liebig-Universität Gießen. Dabei handelte es sich um 32 Katzen, bei denen histopathologisch und immunhistologisch das Vorliegen der FIP diagnostiziert wurde, sowie um 45 Vergleichstiere.

4. Bei sechs der 32 FIP-Katzen konnten FIP-typische Granulome im Knochenmark festgestellt und bei zwei der sechs Katzen erstmals FCoV-Antigen in den Knochenmarksläsionen nachgewiesen werden. Bei den übrigen vier Katzen waren die Granulome zu klein, um nach der histologischen Entdeckung noch immunhistologisch weiter bearbeitet werden zu können.
5. Der überwiegende Anteil der FIP-Katzen wies einen sehr hohen Zellgehalt im Knochenmark mit einem hohen Blastenanteil auf, bei dem es sich vermutlich um frühe myeloische Vorläuferzellen handelt. Zudem wurden eine herabgesetzte Erythropoese sowie eine geringere Megakaryozytendichte beobachtet. Diese Befunde sind als reaktive Veränderungen auf die extramedullären Entzündungsprozesse im Rahmen der FIP zu interpretieren und nicht als krankheitsspezifisch anzusehen.
6. Es gelang die Etablierung des immunhistologischen Nachweises von feline Interleukin-6 in formalinfixierten und in Paraffin eingebetteten Gewebeproben. Die Expression dieses Zytokins konnte in Entzündungszellen der FIP-Läsionen vorgefunden werden, allerdings scheint die Virusinfektion der Zelle keine Aufregulierung der Interleukin-6-Expression in diesen Makrophagen zu bedingen.
7. Im Knochenmark konnte eine konstitutive Interleukin-6-Expression bei allen Katzen festgestellt werden. Der IL-6-Gehalt in den Knochenmarkszellen bei FIP war gegenüber den Vergleichsgruppen aber herabgesetzt, so dass lokal keine maßgebliche Beteiligung von Interleukin-6 an den beschriebenen Veränderungen bei den FIP-Katzen erkennbar ist. Ein systemischer Einfluss, insbesondere in Verbindung mit anderen proinflammatorischen Zytokinen wie TNF und IL-1 β , ist vorstellbar.

7 Summary

1. The aim of the study was to characterize the histopathological bone marrow changes in naturally infected cats with FIP and to compare these with bone marrow findings in cats affected by different other diseases.

Additionally, after development of a protocol to detect feline Interleukin-6, expression of this cytokine in FIP-lesions, especially within the bone marrow, should be examined and interpreted in light of the histopathological findings observed and regarding the relevance of IL-6 in the pathogenesis of FIP.

2. First, an overview of the structure, function and different bone marrow findings is outlined considering particularly features relevant for the histological processing.

Furthermore etiology, epidemiology, symptoms and pathological findings of FIP are described with focus on the haemolympathic tissues. Moreover the actual knowledge about the pathogenesis of FIP is summarized.

Subsequently, an overview of the role and mechanisms of cytokines in general, and especially of Interleukin-6, in the context of inflammatory diseases and their role in the pathogenesis of FIP is given.

3. The study was conducted on formalin-fixed, partly decalcified and paraffin-embedded bone marrow samples of the femoral diaphysis and sternum taken from 77 cats submitted to the Department of Veterinary Pathology, Justus-Liebig-University Gießen.

In 32 of the cats FIP had been diagnosed histopathologically and immunohistochemically. The remaining 45 cats showed inflammatory/infectious diseases other than FIP, neoplasias, trauma or heart diseases and other death causing circumstances.

4. In the bone marrow of six of the 32 cats with FIP disease-specific granulomas could be observed. In two out of these six animals FCoV-antigen in the bone marrow lesions could be detected for the first time as far as already known. An

immunohistological examination of the granulomas in the samples of the other four animals was not possible due to the limited size of the lesions.

5. Predominantly, cats with FIP showed an increased cellularity with a high amount of blasts supposed to be myeloid precursors, a decreased erythropoiesis and a low content of megakaryocytes. These findings are interpreted as reactive changes due to the extramedullary inflammatory processes of the disease and not as FIP-specific.

6. We developed a protocol to detect feline Interleukin-6 in formalin-fixed and paraffin-embedded tissue samples.

The expression of IL-6 was found in inflammatory cells within FIP-typical inflammatory infiltrates, but no correlation of the viral infection of the cell and the cytokine expression in these macrophages was obvious.

7. All cats revealed a constitutive expression of IL-6 in the bone marrow. In diseased cats with FIP the amount of IL-6-positive bone marrow cells was decreased in comparison to the other study groups. Therefore there is no crucial local involvement of IL-6 expected regarding the bone marrow changes of cats with FIP.

A systemic influence, especially in combination with other proinflammatory cytokines like TNF and IL-1 β , is assumed.

8 Literaturverzeichnis

- Adams, M.J., Carstens, E.B., 2012. Ratification vote on taxonomic proposals to the International Committee on Taxonomy of Viruses (2012). *Arch Virol* 157, 1411-1422.
- Addie, D., Belak, S., Boucraut-Baralon, C., Egberink, H., Frymus, T., Gruffydd-Jones, T., Hartmann, K., Hosie, M.J., Lloret, A., Lutz, H., Marsilio, F., Pennisi, M.G., Radford, A.D., Thiry, E., Truyen, U., Horzinek, M.C., 2009. Feline infectious peritonitis. ABCD guidelines on prevention and management. *J Feline Med Surg* 11, 594-604.
- Addie, D.D., 2000. Clustering of feline coronaviruses in multicat households. *Vet J* 159, 8-9.
- Addie, D.D., Dennis, J.M., Toth, S., Callanan, J.J., Reid, S., Jarrett, O., 2000. Long-term impact on a closed household of pet cats of natural infection with feline coronavirus, feline leukaemia virus and feline immunodeficiency virus. *Vet Rec* 146, 419-424.
- Addie, D.D., Jarrett, O., 1992. A study of naturally occurring feline coronavirus infections in kittens. *Vet Rec* 130, 133-137.
- Addie, D.D., Jarrett, O., 2001. Use of a reverse-transcriptase polymerase chain reaction for monitoring the shedding of feline coronavirus by healthy cats. *Veterinary Record* 148, 649-653.
- Addie, D.D., McDonald, M., Audhuy, S., Burr, P., Hollins, J., Kovacic, R., Lutz, H., Luxton, Z., Mazar, S., Meli, M.L., 2012. Quarantine protects Falkland Islands (Malvinas) cats from feline coronavirus infection. *J Feline Med Surg* 14, 171-176.
- Addie, D.D., Paltrinieri, S., Pedersen, N.C., 2004. Recommendations from workshops of the second international feline coronavirus/feline infectious peritonitis symposium. *J Feline Med Surg* 6, 125-130.
- 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.
- Al Milli, O., 2012. Feline Infektiöse Peritonitis - Histologische und immunhistologische Untersuchungen. Diss. Vet. Med. München.
- Alazawy, A., Arshad, S.S., Bejo, M.H., Omar, A.R., Tengku Ibrahim, T.A., Sharif, S., Bande, F., Awang-Isa, K., 2011. Ultrastructure of *Felis catus* whole fetus (Fcvf-4) cell culture following infection with feline coronavirus. *J Electron Microsc* (Tokyo) 60, 275-282.
- An, D.J., Jeoung, H.Y., Jeong, W., Park, J.Y., Lee, M.H., Park, B.K., 2011. Prevalence of Korean cats with natural feline coronavirus infections. *Virol J* 8, 455-460.
- Bank-Wolf, B.R., Stalkamp, I., Wiese, S., Moritz, A., Tekes, G., Thiel, H.J., 2014. Mutations of 3c and spike protein genes correlate with the occurrence of feline infectious peritonitis. *Vet Microbiol* 173, 177-188.

- Barker, E.N., Tasker, S., Gruffydd-Jones, T.J., Tuplin, C.K., Burton, K., Porter, E., Day, M.J., Harley, R., Fews, D., Helps, C.R., Siddell, S.G., 2013. Phylogenetic Analysis of Feline Coronavirus Strains in an Epizootic Outbreak of Feline Infectious Peritonitis. *J Vet Intern Med* 27, 445-450.
- Barreda, D.R., Hanington, P.C., Belosevic, M., 2004. Regulation of myeloid development and function by colony stimulating factors. *Dev Comp Immunol* 28, 509-554.
- Benetka, V., Kubber-Heiss, A., Kolodziejek, J., Nowotny, N., Hofmann-Parisot, M., Mostl, K., 2004. Prevalence of feline coronavirus types I and II in cats with histopathologically verified feline infectious peritonitis. *Vet Microbiol* 99, 31-42.
- Berg, A.L., Ekman, K., Belak, S., Berg, M., 2005. Cellular composition and interferon-gamma expression of the local inflammatory response in feline infectious peritonitis (FIP). *Vet Microbiol* 111, 15-23.
- Bernad, A., Kopf, M., Kulbacki, R., Weich, N., Koehler, G., Gutierrez-Ramos, J.C., 1994. Interleukin-6 is required in vivo for the regulation of stem cells and committed progenitors of the hematopoietic system. *Immunity* 1, 725-731.
- Bloom, J.C., Lewis, H.B., 1990. Bone Marrow as a Target Organ: An Integrated Approach to Investigative Hematopathology in Toxicologic Evaluations. In: Program and Abstracts of the Society of Toxicologic Pathologists, Great Lakes Region Discussion Group Meeting on Bone Marrow Toxicity, October 1989. *Toxicol Pathol* 18, 706-707.
- Borschensky, C.M., Reinacher, M., 2014. Mutations in the 3c and 7b genes of feline coronavirus in spontaneously affected FIP cats. *Res Vet Sci* 97, 333-340.
- Bradley, J.R., 2008. TNF-mediated inflammatory disease. *J Pathol* 214, 149-160.
- Bradshaw, J.M., Pearson, G.R., Gruffydd-Jones, T.J., 2004. A retrospective study of 286 cases of neurological disorders of the cat. *J Comp Pathol* 131, 112-120.
- Breuer, W., Stahr, K., Majzoub, M., Hermanns, W., 1998. Bone-marrow changes in infectious diseases and lymphohaemopoietic neoplasias in dogs and cats - a retrospective study. *J Comp Pathol* 119, 57-66.
- Brian, D.A., Spaan, W.J.M., 1997. Recombination and Coronavirus Defective Interfering RNAs. *Semin Virol* 8, 101-111.
- Brolio, M.P., Vidane, A.S., Zomer, H.D., Wenceslau, C.V., Ozorio, J.J., Martins, D.S., Miglino, M.A., Ambrosio, C.E., 2012. Morphological characterization of the progenitor blood cells in canine and feline umbilical cord. *Microsc Res Tech* 75, 766-770.
- Brown, M.A., 2011. Genetic determinants of pathogenesis by feline infectious peritonitis virus. *Vet Immunol Immunopathol* 143, 265-268.
- Brown, M.A., Troyer, J.L., Pecon-Slattery, J., Roelke, M.E., O'Brien, S.J., 2009. Genetics and pathogenesis of feline infectious peritonitis virus. *Emerg Infect Dis* 15, 1445-1452.
- Bruchim, Y., Aroch, I., Saragusty, J., Waner, T., 2008. Disseminated intravascular coagulation. *Compend Contin Educ Vet* 30, E3.

- Cannon, M.J., Silkstone, M.A., Kipar, A.M., 2005. Cutaneous lesions associated with coronavirus-induced vasculitis in a cat with feline infectious peritonitis and concurrent feline immunodeficiency virus infection. *J Feline Med Surg* 7, 233-236.
- Car, B.D., 2010. The Hematopoietic System. In: Schalm's Veterinary Hematology. 6th Edition, D. J. Weiss and K. J. Wardrop (eds.), Blackwell Publishing Ltd., Iowa, 27-35.
- Carstens, E.B., 2010. Ratification vote on taxonomic proposals to the International Committee on Taxonomy of Viruses (2009). *Arch Virol* 155, 133-146.
- Castell, J.V., Geiger, T., Gross, V., Andus, T., Walter, E., Hirano, T., Kishimoto, T., Heinrich, P.C., 1988a. Plasma clearance, organ distribution and target cells of interleukin-6/hepatocyte-stimulating factor in the rat. *Eur J Biochem* 177, 357-361.
- Castell, J.V., Gomez-Lechon, M.J., David, M., Andus, T., Geiger, T., Trullenque, R., Fabra, R., Heinrich, P.C., 1989. Interleukin-6 is the major regulator of acute phase protein synthesis in adult human hepatocytes. *FEBS Lett* 242, 237-239.
- Castell, J.V., Gomez-Lechon, M.J., David, M., Hirano, T., Kishimoto, T., Heinrich, P.C., 1988b. Recombinant human interleukin-6 (IL-6/BSF-2/HSF) regulates the synthesis of acute phase proteins in human hepatocytes. *FEBS Lett* 232, 347-350.
- Cavanagh, D., Brian, D.A., Brinton, M.A., Enjuanes, L., Holmes, K.V., Horzinek, M.C., Lai, M. M., Laude, H., Plagemann, P.G., Siddell, S.G., et al., 1993. The Coronaviridae now comprises two genera, coronavirus and torovirus: report of the Coronaviridae Study Group. *Adv Exp Med Biol* 342, 255-257.
- Chang, H.W., de Groot, R.J., Egberink, H.F., Rottier, P.J., 2010. Feline infectious peritonitis: insights into feline coronavirus pathobiogenesis and epidemiology based on genetic analysis of the viral 3c gene. *J Gen Virol* 91, 415-420.
- Chang, H.W., Egberink, H.F., Halpin, R., Spiro, D.J., Rottier, P.J., 2012. Spike protein fusion peptide and feline coronavirus virulence. *Emerg Infect Dis* 18, 1089-1095.
- Cheung, C.Y., Poon, L.L., Ng, I.H., Luk, W., Sia, S.F., Wu, M.H., Chan, K.H., Yuen, K.Y., Gordon, S., Guan, Y., Peiris, J.S., 2005. Cytokine responses in severe acute respiratory syndrome coronavirus-infected macrophages in vitro: possible relevance to pathogenesis. *J Virol* 79, 7819-7826.
- Colby, E.D., Low, R.J., 1970. Feline infectious peritonitis. *Vet Med Small Anim Clin* 65, 783-786.
- Cornelissen, E., Dewerchin, H.L., Van Hamme, E., Nauwynck, H.J., 2009. Absence of antibody-dependent, complement-mediated lysis of feline infectious peritonitis virus-infected cells. *Virus Res* 144, 285-289.
- Costello, D.A., Millet, J.K., Hsia, C.Y., Whittaker, G.R., Daniel, S., 2013. Single particle assay of coronavirus membrane fusion with proteinaceous receptor-embedded supported bilayers. *Biomaterials* 34, 7895-7904.
- Cronstein, B.N., 2007. Interleukin-6 - a key mediator of systemic and local symptoms in rheumatoid arthritis. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 65 Suppl 1, S11-15.

- Cytel, 2010. Studio StatXact Version 9.0.0 Statistical Software for Exact Nonparametric Inference, User Manual. CYTEL Inc., Cambridge, MA 02139, USA.
- Daniel, S.L., Legendre, A.M., Moore, R.N., Rouse, B.T., 1993. Isolation and functional studies on feline bone marrow derived macrophages. *Veterinary Immunol Immunopathol* 36, 107-122.
- de Groot, R.J., Baker, S.C., Baric, R., Enjuanes, L., Gorbalenya, A.E., Holmes, K.V., Perlman, S., Poon, L., Rottier, P.J.M., Talbot, P.J., Woo, P.C.Y., Ziebuhr, J., 2012. Coronaviridae In: *Virus Taxonomy. Classification and Nomenclature of Viruses. Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. Elsevier Academic Press, London, 806-828.
- de Vries, A.A.F., Horzinek, M.C., Rottier, P.J.M., de Groot, R.J., 1997. The Genome Organization of the Nidovirales: Similarities and Differences between Arteri-, Toro-, and Coronaviruses. *Semin Virol* 8, 33-47.
- Dean, G.A., Olivry, T., Stanton, C., Pedersen, N.C., 2003. In vivo cytokine response to experimental feline infectious peritonitis virus infection. *Vet Microbiol* 97, 1-12.
- Declercq, J., De Bosschere, H., Schwarzkopf, I., Declercq, L., 2008. Papular cutaneous lesions in a cat associated with feline infectious peritonitis. *Vet Dermatol* 19, 255-258.
- Deldar, A., 1990. Application of Bone Marrow Cell Culture (BMCC) Technology in Investigative Hematotoxicology. In: *Program and Abstracts of the Society of Toxicologic Pathologists, Great Lakes Region Discussion Group Meeting on Bone Marrow Toxicity, October 1989*. *Toxicol Pathol* 18, 708-709.
- Denison, M.R., Graham, R.L., Donaldson, E.F., Eckerle, L.D., Baric, R.S., 2011. Coronaviruses: an RNA proofreading machine regulates replication fidelity and diversity. *RNA Biol* 8, 270-279.
- Dewerchin, H.L., Cornelissen, E., Nauwynck, H.J., 2005. Replication of feline coronaviruses in peripheral blood monocytes. *Arch Virol* 150, 2483-2500.
- Dewerchin, H.L., Cornelissen, E., Nauwynck, H.J., 2006. Feline infectious peritonitis virus-infected monocytes internalize viral membrane-bound proteins upon antibody addition. *J Gen Virol* 87, 1685-1690.
- Dewerchin, H.L., Cornelissen, E., Van Hamme, E., Smits, K., Verhasselt, B., Nauwynck, H.J., 2008. Surface-expressed viral proteins in feline infectious peritonitis virus-infected monocytes are internalized through a clathrin- and caveolae-independent pathway. *J Gen Virol* 89, 2731-2740.
- Dienz, O., Rincon, M., 2009. The effects of IL-6 on CD4 T cell responses. *Clin Immunol* 130, 27-33.
- Dixon, W.J.c.e., 1993. *BMDP Statistical Software Manual, Vol. Volume 1 and 2*, University of California Press, Berkeley, Los Angeles, London.
- Domingo, M., Reinacher, M., Burkhardt, E., Weiss, E., 1986. Monoclonal antibodies directed towards the two major cell populations in the bursa of Fabricius of the chicken. *Vet Immunol Immunopathol* 11, 305-317.

- Duarte, A., Veiga, I., Tavares, L., 2009. Genetic diversity and phylogenetic analysis of Feline Coronavirus sequences from Portugal. *Vet Microbiol* 138, 163-168.
- Dunham, S.P., 1999. Cytokines and anti-cytokine therapy: clinical potential for treatment of feline disease. *J Feline Med Surg* 1, 7-14.
- Dunham, S.P., Onions, D.E., 2001. Isolation, nucleotide sequence and expression of a cDNA encoding feline granulocyte colony-stimulating factor. *Cytokine* 14, 347-351.
- Dunn, O.J., 1964. Multiple comparisons using rank sums. *Technometrics*. 6, 241-252.
- Elmore, S.A., 2006a. Enhanced histopathology of the bone marrow. *Toxicol Pathol* 34, 666-686.
- Elmore, S.A., 2006b. Histopathology of the Lymph Nodes. *Toxicol Pathol* 34, 425-454.
- Estrin, M.A., Wehausen, C.E., Jessen, C.R., Lee, J.A., 2006. Disseminated intravascular coagulation in cats. *J Vet Intern Med* 20, 1334-1339.
- Euler, T. 2005. Vorkommen und Verteilung spezifischer Veränderungen in den Lymphknoten von Katzen mit natürlicher feliner infektiöser Peritonitis (FIP). *Diss. Vet. Med. Gießen*.
- Evermann, J.F., Heeney, J.L., McKeirnan, A.J., O'Brien, S.J., 1989. Comparative features of a coronavirus isolated from a cheetah with feline infectious peritonitis. *Virus Res* 13, 15-27.
- Evermann, J.F., Heeney, J.L., Roelke, M.E., McKeirnan, A.J., O'Brien, S.J., 1988. Biological and pathological consequences of feline infectious peritonitis virus infection in the cheetah. *Arch Virol* 102, 155-171.
- Evermann, J.F., Henry, C.J., Marks, S.L., 1995. Feline infectious peritonitis. *J Am Vet Med Assoc* 206, 1130-1134.
- 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.
- Feldmann, B.M., Jortner, B.S., 1964. Clinico-pathologic Conference: Case Presentation From The School of Veterinary Medicine University of Pennsylvania. *J Am Vet Med Assoc* 144, 1409-1420.
- Filoni, C., Catao-Dias, J.L., Cattori, V., Willi, B., Meli, M.L., Correa, S.H., Marques, M.C., Adania, C.H., Silva, J.C., Marvulo, M.F., Ferreira Neto, J.S., Durigon, E.L., de Carvalho, V.M., Coutinho, S.D., Lutz, H., Hofmann-Lehmann, R., 2012. Surveillance using serological and molecular methods for the detection of infectious agents in captive Brazilian neotropic and exotic felids. *J Vet Diagn Invest* 24, 166-173.
- Fischer, Y., Ritz, S., Weber, K., Sauter-Louis, C., Hartmann, K., 2011. Randomized, placebo controlled study of the effect of propentofylline on survival time and quality of life of cats with feline infectious peritonitis. *J Vet Intern Med* 25, 1270-1276.
- Fischer, Y., Wess, G., Hartmann, K., 2012. Pericardial effusion in a cat with feline infectious peritonitis. *Schweiz Arch Tierheilkd* 154, 27-31.

- Foley, J.E., Poland, A., Carlson, J., Pedersen, N.C., 1997a. Patterns of feline coronavirus infection and fecal shedding from cats in multiple-cat environments. *J Am Vet Med Assoc* 210, 1307-1312.
- Foley, J.E., Poland, A., Carlson, J., Pedersen, N.C., 1997b. Risk factors for feline infectious peritonitis among cats in multiple-cat environments with endemic feline enteric coronavirus. *J Am Vet Med Assoc* 210, 1313-1318.
- Foley, J.E., Rand, C., Leutenegger, C., 2003. Inflammation and changes in cytokine levels in neurological feline infectious peritonitis. *J Feline Med Surg* 5, 313-322.
- Garner, M.M., Ramsell, K., Morera, N., Juan-Salles, C., Jimenez, J., Ardiaca, M., Montesinos, A., Teifke, J.P., Lohr, C.V., Evermann, J.F., Baszler, T.V., Nordhausen, R.W., Wise, A.G., Maes, R.K., Kiupel, M., 2008. Clinicopathologic features of a systemic coronavirus-associated disease resembling feline infectious peritonitis in the domestic ferret (*Mustela putorius*). *Vet Pathol* 45, 236-246.
- Gelain, M.E., Meli, M., Paltrinieri, S., 2006. Whole blood cytokine profiles in cats infected by feline coronavirus and healthy non-FCoV infected specific pathogen-free cats. *J Feline Med Surg* 8, 389-399.
- German, A.C., Helps, C.R., Harbour, D.A., 2004. FIP: a novel approach to vaccination. Proceedings from the 2nd International FCoV/FIP Symposium, Glasgow, 4-7 August 2002. *J Feline Med Surg* 6, 119-124.
- Gil, S., Leal, R.O., Duarte, A., McGahie, D., Sepulveda, N., Siborro, I., Cravo, J., Cartaxeiro, C., Tavares, L.M., 2013. Relevance of feline interferon omega for clinical improvement and reduction of concurrent viral excretion in retrovirus infected cats from a rescue shelter. *Res Vet Sci* 94, 753-763.
- Giordano, A., Paltrinieri, S., 2009. Interferon-gamma in the serum and effusions of cats with feline coronavirus infection. *Vet J* 180, 396-398.
- 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.
- Goodrich, J.M., Quigley, K.S., Lewis, J.C., Astafiev, A.A., Slabi, E.V., Miquelle, D.G., Smirnov, E.N., Kerley, L.L., Armstrong, D.L., Quigley, H.B., Hornocker, M.G., 2012. Serosurvey of free-ranging Amur tigers in the Russian Far East. *J Wildlife Dis* 48, 186-189.
- Gruner, O.C., 1912. The Bone-Marrow, a Study from the Standpoint of the Clinical Pathologist. *Can Med Assoc J* 2, 568-579.
- Gu, Y., Hu, X., Liu, C., Qv, X., Xu, C., 2008. Interleukin (IL)-17 promotes macrophages to produce IL-8, IL-6 and tumour necrosis factor-alpha in aplastic anaemia. *Br J Haematol* 142, 109-114.
- 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.
- Haagmans, B.L., Egberink, H.F., Horzinek, M.C., 1996. Apoptosis and T-cell depletion during feline infectious peritonitis. *J Virol* 70, 8977-8983.
- Hardy, W.D., Jr., Hurvitz, A.I., 1971. Feline infectious peritonitis: experimental studies. *J Am Vet Med Assoc* 158, Suppl 2: 994-1002.
- Hartmann, K., 2005. Feline infectious peritonitis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 35, 39-79.
- Hartmann, K., Binder, C., Hirschberger, J., Cole, D., Reinacher, M., Schroo, S., Frost, J., Egberink, H., Lutz, H., Hermanns, W., 2003. Comparison of different tests to diagnose feline infectious peritonitis. *J Vet Intern Med* 17, 781-790.
- Hartmann, K., Ritz, S., 2008. Treatment of cats with feline infectious peritonitis. *Vet Immunol Immunopathol* 123, 172-175.
- Hayashi, T., Utsumi, F., Takahashi, R., Fujiwara, K., 1980. Pathology of Non-Effusive Type Feline Infectious Peritonitis and Experimental Transmission. *Jpn J Vet Sci* 42, 197-210.
- 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.
- Heinrich, P.C., Behrmann, I., Haan, S., Hermanns, H.M., Müller-Newen, G., Schaper, F., 2003. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochem J* 374, 1-20.
- Heinrich, P.C., Behrmann, I., Müller-Newen, G., Schaper, F., Graeve, L., 1998. Interleukin-6-type cytokine signalling through the gp130/Jak/STAT pathway. *Biochem J* 334, 297-314.
- 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., 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.

- 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.
- Herrmann, A. 2010. Nachweis von Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) in der Leber bei Feliner Infektiöser Peritonitis. Diss. Vet. Med. Gießen.
- Hilton, D.J., 1997. An Introduction to Cytokine Receptors. In: Guidebook to cytokines and their receptors, N. A. Nicola (ed.), Sambrook and Tooze publication, Oxford, 8-16.
- Hirano, T., Akira, S., Taga, T., Kishimoto, T., 1990. Biological and clinical aspects of interleukin 6. *Immunol Today* 11, 443-449.
- Hirano, T., Nakajima, K., Hibi, M., 1997. Signaling mechanisms through gp130: a model of the cytokine system. *Cytokine Growth Factor Rev* 8, 241-252.
- Hirschberger, J., 1987. Herstellung und Charakterisierung monoklonaler Antikörper gegen T-Lymphozyten des Huhnes. Diss. Vet. Med. Gießen.
- Hirschberger, J., Hartmann, K., Wilhelm, N., Frost, J., Lutz, H., Kraft, W., 1995. Clinical symptoms and diagnosis of feline infectious peritonitis. *Tierärztl Prax* 23, 92-99.
- Hök, K., 1989. Demonstration of feline infectious peritonitis virus in conjunctival epithelial cells from cats. *APMIS* 97, 820-824.
- Hök, K., 1991. A comparison between immunofluorescence staining on smears from *Membrana nictitans* (M3 test), immunohistopathology and routine pathology in cats with suspected feline infectious peritonitis (FIP). *Acta Vet Scand* 32, 171-176.
- Holm, S., 1979. A simple sequentially rejective multiple test procedure. *Scand. J. Stat.* 6, 65-70.
- Holzworth, J., 1963. Some important disorders of cats. *Cornell Vet* 53, 157-160.
- Hora, A.S., Asano, K.M., Guerra, J.M., Mesquita, R.G., Maiorka, P., Richtzenhain, L.J., Brandao, P.E., 2013. Intrahost diversity of feline coronavirus: a consensus between the circulating virulent/avirulent strains and the internal mutation hypotheses? *Sci World J* 2013, Article ID 572325, 8 pages.
- Horzinek, M.C., Lutz, H., 2001. An update on feline infectious peritonitis. *Veterinary Sciences Tomorrow*, <http://vetscite.org/2001/02/an-update-on-feline-infectious-peritonitis/>, 1-10.
- Horzinek, M.C., Osterhaus, A.D., 1979a. Feline infectious peritonitis: a worldwide serosurvey. *Am J Vet Res* 40, 1487-1492.
- Horzinek, M.C., Osterhaus, A.D., 1979b. The virology and pathogenesis of feline infectious peritonitis. Brief review. *Arch Virol* 59, 1-15.
- Horzinek, M.C., Osterhaus, A.D., Ellens, D.J., 1977. Feline infectious peritonitis virus. *Zentralbl Veterinärmed B* 24, 398-405.
- Hoshino, Y., Scott, F.W., 1980. Immunofluorescent and electron microscopic studies of feline small intestinal organ cultures infected with feline infectious peritonitis virus. *Am J Vet Res* 41, 672-681.

- Hsieh, L.E., Huang, W.P., Tang, D.J., Wang, Y.T., Chen, C.T., Chueh, L.L., 2013. 3C protein of feline coronavirus inhibits viral replication independently of the autophagy pathway. *Res Vet Sci* 95, 1241-1247.
- Ishida, T., Shibana, A., Tanaka, S., Uchida, K., Mochizuki, M., 2004. Use of recombinant feline interferon and glucocorticoid in the treatment of feline infectious peritonitis. *J Feline Med Surg* 6, 107-109.
- Ishizaka, T., Setoguchi, A., Masuda, K., Ohno, K., Tsujimoto, H., 2001. Molecular cloning of feline interferon-gamma-inducing factor (interleukin-18) and its expression in various tissues. *Vet Immunol Immunopathol* 79, 209-218.
- Ito, N., Mossel, E.C., Narayanan, K., Popov, V.L., Huang, C., Inoue, T., Peters, C.J., Makino, S., 2005. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 3a protein is a viral structural protein. *J Virol* 79, 3182-3186.
- Jacobse-Geels, H.E., Daha, M.R., Horzinek, M.C., 1980. Isolation and characterization of feline C3 and evidence for the immune complex pathogenesis of feline infectious peritonitis. *J Immunol* 125, 1606-1610.
- Jacobse-Geels, H.E., Daha, M.R., Horzinek, M.C., 1982. Antibody, immune complexes, and complement activity fluctuations in kittens with experimentally induced feline infectious peritonitis. *Am J Vet Res* 43, 666-670.
- Janowska-Wieczorek, A., Marquez, L.A., Nabholz, J.M., Cabuhat, M.L., Montano, J., Chang, H., Rozmus, J., Russell, J.A., Edwards, D.R., Turner, A.R., 1999. Growth factors and cytokines upregulate gelatinase expression in bone marrow CD34(+) cells and their transmigration through reconstituted basement membrane. *Blood* 93, 3379-3390.
- Jensen, R.K., 1990. In Vivo und In Vitro Bone Marrow Effects of a Compound with Antiarrhythmic Activity. In: Program and Abstracts of the Society of Toxicologic Pathologists, Great Lakes Region Discussion Group Meeting on Bone Marrow Toxicity, October 1989. *Toxicol Pathol* 18, 709-710.
- Johns, J.L., Christopher, M.M., 2012. Extramedullary hematopoiesis: a new look at the underlying stem cell niche, theories of development, and occurrence in animals. *Vet Pathol* 49, 508-523.
- Juan-Salles, C., Domingo, M., Herraiz, P., Fernandez, A., Segales, J., Fernandez, J., 1998. Feline infectious peritonitis in servals (*Felis serval*). *Vet Rec* 143, 535-536.
- Kennedy, M., Boedeker, N., Gibbs, P., Kania, S., 2001a. Deletions in the 7a ORF of feline coronavirus associated with an epidemic of feline infectious peritonitis. *Vet Microbiol* 81, 227-234.
- Kennedy, M., Citino, S., Dolorico, T., McNabb, A.H., Moffat, A.S., Kania, S., 2001b. Detection of feline coronavirus infection in captive cheetahs (*Acinonyx jubatus*) by polymerase chain reaction. *J Zoo Wildlife Med* 32, 25-30.
- Kennedy, M., Citino, S., McNabb, A.H., Moffatt, A.S., Gertz, K., Kania, S., 2002. Detection of feline coronavirus in captive Felidae in the USA. *J Vet Diagn Invest* 14, 520-522.

- Kennedy, M., Kania, S., Stylianides, E., Bertschinger, H., Keet, D., van Vuuren, M., 2003. Detection of feline coronavirus infection in southern African nondomestic felids. *J Wildlife Dis* 39, 529-535.
- Kennedy, M.A., Moore, E., Wilkes, R.P., Citino, S.B., Kania, S.A., 2006. Analysis of genetic mutations in the 7a7b open reading frame of coronavirus of cheetahs (*Acinonyx jubatus*). *Am J Vet Res* 67, 627-632.
- Kipar, A., 2003. Zur Pathogenese der Felinen Infektiösen Peritonitis. *Habil.Vet.Med.* Gießen.
- Kipar, A., Bellmann, S., Gunn-Moore, D.A., Leukert, W., Kohler, K., Menger, S., Reinacher, M., 1999a. Histopathological alterations of lymphatic tissues in cats without feline infectious peritonitis after long-term exposure to FIP virus. *Vet Microbiol* 69, 131-137.
- Kipar, A., 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., Koehler, K., Bellmann, S., Reinacher, M., 1999b. Feline infectious peritonitis presenting as a tumour in the abdominal cavity. *Vet Rec* 144, 118-122.
- Kipar, A., Kohler, K., Leukert, W., Reinacher, M., 2001. A comparison of lymphatic tissues from cats with spontaneous feline infectious peritonitis (FIP), cats with FIP virus infection but no FIP, and cats with no infection. *J Comp Pathol* 125, 182-191.
- Kipar, A., May, H., Menger, S., Weber, M., Leukert, W., Reinacher, M., 2005. Morphologic features and development of granulomatous vasculitis in feline infectious peritonitis. *Vet Pathol* 42, 321-330.
- Kipar, A., Meli, M.L., 2014. Feline infectious peritonitis: still an enigma? *Vet Pathol* 51, 505-526.
- Kipar, A., Meli, M.L., Baptiste, K.E., Bowker, L.J., Lutz, H., 2010. Sites of feline coronavirus persistence in healthy cats. *J Gen Virol* 91, 1698-1707.
- 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.
- Kiss, I., Kecskemeti, S., Tanyi, J., Klingeborn, B., Belak, S., 2000. Preliminary studies on feline coronavirus distribution in naturally and experimentally infected cats. *Res Vet Sci* 68, 237-242.
- Kiss, I., Poland, A.M., Pedersen, N.C., 2004. Disease outcome and cytokine responses in cats immunized with an avirulent feline infectious peritonitis virus (FIPV)-UCD1 and challenge-exposed with virulent FIPV-UCD8. *J Feline Med Surg* 6, 89-97.
- Köhler, K., Bailey, T., Kinne, J., Reinacher, M., 2011. "Feline infektiöse Peritonitis" bei Geparden: Morphologie und Diagnostik. In: Abstracts der 54. Jahrestagung der DVG-Fachgruppe "Pathologie" in Fulda, referiert in: *Tierärztl Prax G* 39, A2.

- Kremer, M., Quintanilla-Martinez, L., Nahrig, J., von Schilling, C., Fend, F., 2005. Immunohistochemistry in bone marrow pathology: a useful adjunct for morphologic diagnosis. *Virchows Arch* 447, 920-937.
- Kyoizumi, S., Murray, L.J., Namikawa, R., 1993. Preclinical analysis of cytokine therapy in the SCID-hu mouse. *Blood* 81, 1479-1488.
- Lai, M.M., Cavanagh, D., 1997. The molecular biology of coronaviruses. *Adv Virus Res* 48, 1-100.
- Lai, M.M.C., Perlman, S., Anderson, L.J., 2007. Coronaviridae. In: *Fields Virology*, Vol. 1., D. M. Knipe and P. M. Howley (eds.). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, New York, pp. 1305-1333.
- Lang, G., 2006. *Histotechnik Praxislehrbuch für die Biomedizinische Analytik*. Springer Verlag Wien New York, pp: 66-74.
- Leukert, W. 2002. Untersuchung der Wirksamkeit eines Impfstoffes gegen die Feline Infektiöse Peritonitis unter Tierheimbedingungen. Diss. Vet.Med. Gießen.
- Licitra, B.N., Millet, J.K., Regan, A.D., Hamilton, B.S., Rinaldi, V.D., Duhamel, G.E., Whittaker, G.R., 2013. Mutation in spike protein cleavage site and pathogenesis of feline coronavirus. *Emerg Infect Dis* 19, 1066-1073.
- Liebner-Keller, C. 2010. Interleukin-1beta in der Leber von Katzen mit Feliner Infektiöser Peritonitis (FIP). Diss. Vet. Med. Gießen.
- Lin, C.N., Su, B.L., Huang, H.P., Lee, J.J., Hsieh, M.W., Chueh, L.L., 2009a. Field strain feline coronaviruses with small deletions in ORF7b associated with both enteric infection and feline infectious peritonitis. *J Feline Med Surg* 11, 413-419.
- Lin, C.N., Su, B.L., Wang, C.H., Hsieh, M.W., Chueh, T.J., Chueh, L.L., 2009b. Genetic diversity and correlation with feline infectious peritonitis of feline coronavirus type I and II: a 5-year study in Taiwan. *Vet Microbiol* 136, 233-239.
- Lin, D.S., 1992. Feline immune system. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 15, 1-11.
- Linenberger, M.L., Beebe, A.M., Pedersen, N.C., Abkowitz, J.L., Dandekar, S., 1995. Marrow accessory cell infection and alterations in hematopoiesis accompany severe neutropenia during experimental acute infection with feline immunodeficiency virus. *Blood* 85, 941-951.
- MacKenzie, W.F., 1990. Interpretation of Paraffin Sections of Bone Marrow. In: *Program and Abstracts of the Society of Toxicologic Pathologists, Great Lakes Region Discussion Group Meeting on Bone Marrow Toxicity, October 1989*. *Toxicol Pathol* 18, 707.
- Marker-Kraus, L., 1997. History of the Cheetah: *Acinonyx jubatus* in zoos 1829-1994. *Int Zoo Yearbook* 35, 27-43.
- Martinez, J., Ramis, A.J., Reinacher, M., Perpignan, D., 2006. Detection of feline infectious peritonitis virus-like antigen in ferrets. *Vet Rec* 158, 523-523.

- Martinez, J., Reinacher, M., Perpignan, D., Ramis, A., 2008. Identification of group 1 coronavirus antigen in multisystemic granulomatous lesions in ferrets (*Mustela putorius furo*). *J Comp Pathol* 138, 54-58.
- Masserdotti, C., 2006. Architectural patterns in cytology: correlation with histology. *Vet Clin Path* 35, 388-396.
- Masters, P.S., 2006. The molecular biology of coronaviruses. *Adv Virus Res* 66, 193-292.
- Meierhenry, E.F., 1990. Literature Review -The Effects of Inanition on Rat Bone Marrow. In: Program and Abstracts of the Society of Toxicologic Pathologists, Great Lakes Region Discussion Group Meeting on Bone Marrow Toxicity, October 1989. *Toxicol Pathol* 18, 707-708.
- Meli, M., Kipar, A., Muller, C., Jenal, K., Gonczi, E., Borel, N., Gunn-Moore, D., Chalmers, S., Lin, F., Reinacher, M., Lutz, H., 2004. High viral loads despite absence of clinical and pathological findings in cats experimentally infected with feline coronavirus (FCoV) type I and in naturally FCoV-infected cats. *J Feline Med Surg* 6, 69-81.
- Meli, M.L., Burr, P., Decaro, N., Graham, E., Jarrett, O., Lutz, H., McDonald, M., Addie, D.D., 2013. Samples with high virus load cause a trend toward lower signal in feline coronavirus antibody tests. *J Feline Med Surg* 15, 295-299.
- Mohr, E., Serre, K., Manz, R.A., Cunningham, A.F., Khan, M., Hardie, D.L., Bird, R., MacLennan, I.C., 2009. Dendritic cells and monocyte/macrophages that create the IL-6/APRIL-rich lymph node microenvironments where plasmablasts mature. *J Immunol* 182, 2113-2123.
- Montali, R.J., Strandberg, J.D., 1972. Extraperitoneal Lesions in Feline Infectious Peritonitis. *Vet Pathol* 9, 109-121.
- Mosmann, T.R., Sad, S., 1996. The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. *Immunol Today* 17, 138-146.
- Murray, J., Kiupel, M., Maes, R.K., 2010. Ferret coronavirus-associated diseases. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract* 13, 543-560.
- Murtaugh, M.P., Baarsch, M.J., Zhou, Y., Scamurra, R.W., Lin, G., 1996. Inflammatory cytokines in animal health and disease. *Vet Immunol Immunopathol* 54, 45-55.
- Myrrha, L.W., Silva, F.M., Peternelli, E.F., Junior, A.S., Resende, M., de Almeida, M.R., 2011. The paradox of feline coronavirus pathogenesis: a review. *Adv Virol* 2011, Article ID 109849, 8 pages.
- Narazaki, M., Kishimoto, T., 1997a. Interleukin-6 (IL-6). In: Guidebook to cytokines and their receptors, N. A. Nicola (ed.), Sambrook and Toozee publication, Oxford, 56-58.
- Narazaki, M., Kishimoto, T., 1997b. Receptors for Interleukin-6 (IL-6). In: Guidebook to cytokines and their receptors, N. A. Nicola (ed.), Sambrook and Toozee publication, Oxford, 59-61.
- Nicola, N.A., 1997. An introduction to the Cytokines. In: Guidebook to cytokines and their receptors, N. A. Nicola (ed.), Sambrook and Toozee publication, Oxford, 1-7.

- O'Reilly, K.J., Fishman, B., Hitchcock, L.M., 1979. Feline infectious peritonitis: isolation of a coronavirus. *Vet Rec* 104, 348.
- Ohashi, T., Goitsuka, R., Ono, K., Hasegawa, A., 1989. Feline hybridoma growth factor/interleukin-6 activity. *J Leukoc Biol* 46, 501-507.
- Olsen, C.W., 1993. A review of feline infectious peritonitis virus: molecular biology, immunopathogenesis, clinical aspects, and vaccination. *Vet Microbiol* 36, 1-37.
- Oostendorp, R.A.J., 2003. Zytokine, Zytokinrezeptoren und die hämatopoetische Stammzelle. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 46, 225-232.
- Osmond, D.G., 1980. The contribution of bone marrow to the economy of the lymphoid system. *Monogr Allergy* 16, 157-172.
- Osterhaus, A.D.M.E., Horzineck, M.C., Ellens, D.J., 1976. Untersuchungen zu Ätiologie der Felinen Infektiösen Peritonitis. *Berl Münch Tierärztl Wschr* 89, 135-137.
- Ottenjann, M., Weingart, C., Arndt, G., Kohn, B., 2006. Characterization of the anemia of inflammatory disease in cats with abscesses, pyothorax, or fat necrosis. *J Vet Intern Med* 20, 1143-1150.
- Paltrinieri, S., Cammarata Parodi, M., Cammarata, G., Mambretti, M., 1998. Type IV hypersensitivity in the pathogenesis of FIPV-induced lesions. *Zentralbl Veterinarmed B* 45, 151-159.
- Paltrinieri, S., Ponti, W., Comazzi, S., Giordano, A., Poli, G., 2003. Shifts in circulating lymphocyte subsets in cats with feline infectious peritonitis (FIP): pathogenic role and diagnostic relevance. *Vet Immunol Immunopathol* 96, 141-148.
- Patchen, M.L., MacVittie, T.J., Williams, J.L., Schwartz, G.N., Souza, L.M., 1991. Administration of interleukin-6 stimulates multilineage hematopoiesis and accelerates recovery from radiation-induced hematopoietic depression. *Blood* 77, 472-480.
- Paul-Murphy, J., Work, T., Hunter, D., McFie, E., Fjelline, D., 1994. Serologic survey and serum biochemical reference ranges of the free-ranging mountain lion (*Felis concolor*) in California. *J Wildlife Dis* 30, 205-215.
- Pedersen, B.K., 2007. IL-6 signalling in exercise and disease. *Biochem Soc Trans* 35, 1295-1297.
- Pedersen, N.C., 1976a. Morphologic and physical characteristics of feline infectious peritonitis virus and its growth in autochthonous peritoneal cell cultures. *Am J Vet Res* 37, 567-572.
- Pedersen, N.C., 1976b. Serologic studies of naturally occurring feline infectious peritonitis. *Am J Vet Res* 37, 1449-1453.
- Pedersen, N.C., 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.

- Pedersen, N.C., 2009. A review of feline infectious peritonitis virus infection: 1963- 2008. *J Feline Med Surg* 11, 225-258.
- Pedersen, N.C., Allen, C.E., Lyons, L.A., 2008. Pathogenesis of feline enteric coronavirus infection. *J Feline Med Surg* 10, 529-541.
- Pedersen, N.C., Boyle, J.F., Floyd, K., 1981a. Infection studies in kittens, using feline infectious peritonitis virus propagated in cell culture. *Am J Vet Res* 42, 363-367.
- Pedersen, N.C., Boyle, J.F., Floyd, K., Fudge, A., Barker, J., 1981b. An enteric coronavirus infection of cats and its relationship to feline infectious peritonitis. *Am J Vet Res* 42, 368-377.
- Pedersen, N.C., 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., Liu, H., Dodd, K.A., Pesavento, P.A., 2009. Significance of coronavirus mutants in feces and diseased tissues of cats suffering from feline infectious peritonitis. *Viruses* 1, 166-184.
- Pesteanu-Somogyi, L.D., Radzai, C., Pressler, B.M., 2006. Prevalence of feline infectious peritonitis in specific cat breeds. *J Feline Med Surg* 8, 1-5.
- Petterino, C., Capurro, C., Castagnaro, M., 2003. Physiology, cytomorphological identification and criteria of evaluation of hematopoietic cells of the bone marrow. *EJCAP* 13, 157-169.
- Pojda, Z., Tsuboi, A., 1990. In vivo effects of human recombinant interleukin 6 on hemopoietic stem and progenitor cells and circulating blood cells in normal mice. *Exp Hematol* 18, 1034-1037.
- 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.
- Poncelet, L., Coppens, A., Peeters, D., Bianchi, E., Grant, C.K., Kadhim, H., 2008. Detection of antigenic heterogeneity in feline coronavirus nucleocapsid in feline pyogranulomatous meningoencephalitis. *Vet Pathol* 45, 140-153.
- Reagan, W.J., Irizarry-Rovira, A., Poutout-Belissent, F., Bolliger, A.P., Ramaiah, S.K., Travlos, G., Walker, D., Bounous, D., Walter, G., 2011. Best practices for evaluation of bone marrow in nonclinical toxicity studies. *Toxicol Pathol* 39, 435-448.
- Regan, A.D., Cohen, R.D., Whittaker, G.R., 2009. Activation of p38 MAPK by feline infectious peritonitis virus regulates pro-inflammatory cytokine production in primary blood-derived feline mononuclear cells. *Virology* 384, 135-143.
- Reinacher, M., 1992a. Pathologie der Infektion mit dem Felinen Immundefizienzvirus (FIV) bei der Katze. *Prakt Tierarzt* 74, 80-81.
- Reinacher, M., 1992b. Pathologie der Infektion mit dem Felinen Leukämievirus (FeLV) bei der Katze. *Prakt Tierarzt* 74, 82-83.

- Reinacher, M., Theilen, G., 1987. Frequency and significance of feline leukemia virus infection in necropsied cats. *Am J Vet Res* 48, 939-945.
- Rizzi, T.E., Clinkenbeard, K.D., Meinkoth, J.H., 2010. Normal Hematology of the Cat. In: Schalm's Veterinary Hematology. 6th Edition, D. J. Weiss and K. J. Wardrop (eds.), Blackwell Publishing Ltd., Iowa, 811-820.
- Robison, R.L., Holzworth, J., Gilmore, C.E., 1971. Naturally occurring feline infectious peritonitis: signs and clinical diagnosis. *J Am Vet Med Assoc* 158, Suppl 2: 981-986.
- Roelke, M.E., Forrester, D.J., Jacobson, E.R., Kollias, G.V., Scott, F.W., Barr, M.C., Evermann, J.F., Pirtle, E.C., 1993. Seroprevalence of infectious disease agents in free-ranging Florida panthers (*Felis concolor coryi*). *J Wildl Dis* 29, 36-49.
- Rohrbach, B.W., Legendre, A.M., Baldwin, C.A., Lein, D.H., Reed, W.M., Wilson, R.B., 2001. Epidemiology of feline infectious peritonitis among cats examined at veterinary medical teaching hospitals. *J Am Vet Med Assoc* 218, 1111-1115.
- Rohrer, C., 1992. Die Diagnostik der feline infektiösen Peritonitis (FIP): eine retrospektive Studie. Diss. Vet. Med. Zürich.
- Rose-John, S., Scheller, J., Elson, G., Jones, S.A., 2006. Interleukin-6 biology is coordinated by membrane-bound and soluble receptors: role in inflammation and cancer. *J Leukoc Biol* 80, 227-236.
- Rottier, P.J., 1999. The molecular dynamics of feline coronaviruses. *Vet Microbiol* 69, 117-125.
- Rottman, J.B., 1999. Key role of chemokines and chemokine receptors in inflammation, immunity, neoplasia, and infectious disease. *Vet Pathol* 36, 357-367.
- Rummel, C., Sachot, C., Poole, S., Luheshi, G.N., 2006. Circulating interleukin-6 induces fever through a STAT3-linked activation of COX-2 in the brain. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 291, R1316-1326.
- Sachs, L., 2003. Angewandte Statistik – Anwendung statistischer Methoden. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New-York.
- Schijns, V.E.C.J., Bradley, W.G., 1997. Feline Cytokines. In: Cytokines in veterinary medicine. V.E.C.J. Schijns and M.C. Horzinek (eds.), Cab international, Wallingford, UK, 251-256.
- Schijns, V.E.C.J., Haagmans, B.L., Horzinek, M.C., 1997. Cytokines in Feline Infectious Peritonitis. In: Feline Cytokines. V.E.C.J. Schijns and M.C. Horzinek (eds.), Cab international, Wallingford, UK, 265-274.
- Scholz, W., 1996. Interleukin 6 in diseases: cause or cure? *Immunopharmacology* 31, 131-150.
- Schroo, S., 1994. Kompetitiver ELISA zum Nachweis von löslichen Immunkomplexen in Serum und Exsudaten FIP-verdächtiger Katzen. Vet. Med. Diss. Gießen.

- Sharif, S., Arshad, S.S., Hair-Bejo, M., Omar, A.R., Zeenathul, N.A., Hafidz, M.A., 2009. Prevalence of feline coronavirus in two cat populations in Malaysia. *J Feline Med Surg* 11, 1031-1034.
- Sharkey, L.C., Hill, S.A., 2010. Structure of Bone Marrow. In: Schalm's Veterinary Hematology. 6th Edition, D. J. Weiss and K. J. Wardrop (eds.), Blackwell Publishing Ltd., Iowa, 8-13.
- Sigurdardottir, O.G., Kolbjornsen, O., Lutz, H., 2001. Orchitis in a cat associated with coronavirus infection. *J Comp Pathol* 124, 219-222.
- Soma, T., Wada, M., Taharaguchi, S., Tajima, T., 2013. Detection of ascitic feline coronavirus RNA from cats with clinically suspected feline infectious peritonitis. *J Vet Med Sci* 75, 1389-1392.
- Sparkes, A.H., Gruffydd-Jones, T.J., Harbour, D.A., 1992a. Feline coronavirus antibodies in UK cats. *Vet Rec* 131, 223-224.
- Sparkes, A.H., Gruffydd-Jones, T.J., Howard, P.E., Harbour, D.A., 1992b. Coronavirus serology in healthy pedigree cats. *Vet Rec* 131, 35-36.
- Stephenson, N., Swift, P., Moeller, R.B., Worth, S.J., Foley, J., 2013. Feline infectious peritonitis in a mountain lion (*Puma concolor*), California, USA. *J Wildlife Dis* 49, 408-412.
- Stevenson, R.G., Tilt, S.E., Purdy, J.G., 1971. Case report. Feline infectious peritonitis and pleurisy. *Can Vet J* 12, 97-99.
- 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., 1988a. Virus shedding and immune responses in cats inoculated with cell culture-adapted feline infectious peritonitis virus. *Vet Microbiol* 16, 145-158.
- Stoddart, M.E., Gaskell, R.M., Harbour, D.A., Pearson, G.R., 1988b. The sites of early viral replication in feline infectious peritonitis. *Vet Microbiol* 18, 259-271.
- Sudo, K., Yamada, Y., Saito, K., Shimizu, S., Ohashi, H., Kato, T., Moriwaki, H., Ito, H., Seishima, M., 2008. TNF-alpha and IL-6 signals from the bone marrow derived cells are necessary for normal murine liver regeneration. *Biochim Biophys Acta* 1782, 671-679.
- Taharaguchi, S., Soma, T., Hara, M., 2012. Prevalence of feline coronavirus antibodies in Japanese domestic cats during the past decade. *J Vet Med Sci* 74, 1355-1358.
- Takano, T., Azuma, N., Satoh, M., Toda, A., Hashida, Y., Satoh, R., Hohdatsu, T., 2009. Neutrophil survival factors (TNF-alpha, GM-CSF, and G-CSF) produced by macrophages in cats infected with feline infectious peritonitis virus contribute to the pathogenesis of granulomatous lesions. *Arch Virol* 154, 775-781.
- Takano, T., Hohdatsu, T., Hashida, Y., Kaneko, Y., Tanabe, M., Koyama, H., 2007a. A "possible" involvement of TNF-alpha in apoptosis induction in peripheral blood lymphocytes of cats with feline infectious peritonitis. *Vet Microbiol* 119, 121-131.

- Takano, T., Hohdatsu, T., Toda, A., Tanabe, M., Koyama, H., 2007b. TNF-alpha, produced by feline infectious peritonitis virus (FIPV)-infected macrophages, upregulates expression of type II FIPV receptor feline aminopeptidase N in feline macrophages. *Virology* 364, 64-72.
- Tammer, R., Evensen, O., Lutz, H., Reinacher, M., 1995. Immunohistological demonstration of feline infectious peritonitis virus antigen in paraffin-embedded tissues using feline ascites or murine monoclonal antibodies. *Vet Immunol Immunopathol* 49, 177-182.
- Tanabe, T., Yamamoto, J.K., 2001. Phenotypic and functional characteristics of FIV infection in the bone marrow stroma. *Virology* 282, 113-122.
- Tekes, G., Hofmann-Lehmann, R., Bank-Wolf, B., Maier, R., Thiel, H.J., Thiel, V., 2010. Chimeric feline coronaviruses that encode type II spike protein on type I genetic background display accelerated viral growth and altered receptor usage. *J Virol* 84, 1326-1333.
- Testa, N.G., Onions, D., Jarrett, O., Frassoni, F., Eliason, J.F., 1983. Haemopoietic colony formation (BFU-E, GM-CFC) during the development of pure red cell hypoplasia induced in the cat by feline leukaemia virus. *Leuk Res* 7, 103-116.
- Travlos, G.S., 2006a. Histopathology of bone marrow. *Toxicol Pathol* 34, 566-598.
- Travlos, G.S., 2006b. Normal structure, function, and histology of the bone marrow. *Toxicol Pathol* 34, 548-565.
- Tresnan, D.B., Levis, R., Holmes, K.V., 1996. Feline aminopeptidase N serves as a receptor for feline, canine, porcine, and human coronaviruses in serogroup I. *J Virol* 70, 8669-8674.
- Tuch, K., Witte, K.H., Wüller, H., 1974. Feststellung der Felinen Infektiösen Peritonitis (FIP) bei Hauskatzen und Leoparden in Deutschland. *Zbl Vet Med B* 21, 426-441.
- Valli, V.E., 2007a. Hematopoietic system. In: Jubb, Kennedy & Palmer's Pathology of Domestic Animals, Vol. 3. M. G. Maxie (ed.), Saunders (W.B.) Co Ltd, Edinburgh, 107-323.
- Valli, V.E., 2007b. Normal and Benign Reactive Hematopoietic Tissues - Bone Marrow. In: *Veterinary Comparative Hematopathology*. Wiley-Blackwell, Ames, Iowa, USA, 98-117.
- Varicak, T.D., 1938. Zur Kenntnis des Markes der Rumpfknochen. Untersuchungen zwecks klinischer Auswertung an Pferd, Rind, Schwein, Hund und Katze. *Arch wissenschaftl prakt Tierheilkunde* 73, 461-475.
- Vennema, H., 1999. Genetic drift and genetic shift during feline coronavirus evolution. *Vet Microbiol* 69, 139-141.
- Vennema, H., de Groot, R.J., Harbour, D.A., Dalderup, M., Gruffydd-Jones, T., Horzinek, M.C., Spaan, W.J., 1990. Early death after feline infectious peritonitis virus challenge due to recombinant vaccinia virus immunization. *J Virol* 64, 1407-1409.

- 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.
- Vennema, H., Rossen, J.W., Wesseling, J., Horzinek, M.C., Rottier, P.J., 1992. Genomic organization and expression of the 3' end of the canine and feline enteric coronaviruses. *Virology* 191, 134-140.
- Vogel, L., Van der Lubben, M., te Lintelo, E.G., Bekker, C.P., Geerts, T., Schuijff, L.S., Grinwis, G.C., Egberink, H.F., Rottier, P.J., 2010. Pathogenic characteristics of persistent feline enteric coronavirus infection in cats. *Vet Res* 41, 71.
- Wang, Y.T., Su, B.L., Hsieh, L.E., Chueh, L.L., 2013. An outbreak of feline infectious peritonitis in a Taiwanese shelter: epidemiologic and molecular evidence for horizontal transmission of a novel type II feline coronavirus. *Vet Res* 44, 57.
- Ward, J.M., 1970. Morphogenesis of a virus in cats with experimental feline infectious peritonitis. *Virology* 41, 191-194.
- Ward, J.M., Munn, R.J., Gribble, D.H., Dungworth, D.L., 1968. An observation of feline infectious peritonitis. *Vet Rec* 83, 416-417.
- Watt, N.J., MacIntyre, N.J., McOrist, S., 1993. An extended outbreak of infectious peritonitis in a closed colony of European wildcats (*Felis silvestris*). *J Comp Pathol* 108, 73-79.
- Weber, B., 2009. Untersuchungen zum immunhistologischen Nachweis verschiedener Strukturproteine des Felinen Infektiösen Peritonitis (FIP)-Virus. *Diss Vet Med, Giessen*.
- Weber, M., 2000: Pathologische und immunhistologische Untersuchungen am Auge von Katzen mit feliner infektiöser Peritonitis. *Diss. Vet. Med. Leipzig*.
- Weiss, D.J., 2006. Aplastic anemia in cats - clinicopathological features and associated disease conditions 1996–2004. *J Feline Med Surg* 8, 203-206.
- Weiss, D.J., 2008. Bone Marrow Pathology in Dogs and Cats with Non-Regenerative Immune-Mediated Haemolytic Anaemia and Pure Red Cell Aplasia. *J Comp Pathol* 138, 46-53.
- Weiss, D.J., 2010a. Chronic Inflammation and Secondary Myelofibrosis. In: Schalm's *Veterinary Hematology*. 6th Edition, D. J. Weiss and K. J. Wardrop (eds.), Blackwell Publishing Ltd., Iowa, 112-117.
- Weiss, D.J., 2010b. Iron and Copper Deficiencies and Disorders of Iron Metabolism. In: Schalm's *Veterinary Hematology*. 6th Edition, D. J. Weiss and K. J. Wardrop (eds.), Blackwell Publishing Ltd., Iowa, 167-171.
- Weiss, D.J., Aird, B., Murtaugh, M.P., 1992. Neutrophil-induced immunoglobulin binding to erythrocytes involves proteolytic and oxidative injury. *J Leukoc Biol* 51, 19-23.
- Weiss, D.J., Klausner, J.S., 1988. Neutrophil-induced erythrocyte injury: a potential cause of erythrocyte destruction in the anemia associated with inflammatory disease. *Vet Pathol* 25, 450-455.

- 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. Pathogenesis of feline infectious peritonitis: nature and development of viremia. *Am J Vet Res* 42, 382-390.
- Wienbeck, J., 1938. Das Knochenmarksbild bei Myelophthisen. *Virch Arch* 303, 60-80.
- Wierda, D., 1990. Benzene Toxicity to Bone Marrow Stromal Cells. In: Program and Abstracts of the Society of Toxicologic Pathologists, Great Lakes Region Discussion Group Meeting on Bone Marrow Toxicity, October 1989. *Toxicol Pathol* 18, 710-711.
- Wise, A.G., Kiupel, M., Garner, M.M., Clark, A.K., Maes, R.K., 2010. Comparative sequence analysis of the distal one-third of the genomes of a systemic and an enteric ferret coronavirus. *Virus Res* 149, 42-50.
- Wise, A.G., Kiupel, M., Maes, R.K., 2006. Molecular characterization of a novel coronavirus associated with epizootic catarrhal enteritis (ECE) in ferrets. *Virology* 349, 164-174.
- Wolfe, L.G., Griesemer, R.A., 1966. Feline Infectious Peritonitis. *Pathol Vet* 3, 255-270.
- Wolfe, L.G., Griesemer, R.A., 1971. Feline infectious peritonitis: review of gross and histopathologic lesions. *J Am Vet Med Assoc* 158, Suppl 2: 987-993.
- Wong, G.G., Clark, S.C., 1988. Multiple actions of interleukin 6 within a cytokine network. *Immunol Today* 9, 137-139.
- Zook, B.C., King, N.W., Robison, R.L., McCombs, H.L., 1968. Ultrastructural evidence for the viral etiology of feline infectious peritonitis. *Pathol Vet* 5, 91-95.

9 Anhang

9.1 Tabellen

Tabelle 9.1.1: Signalement und pathologische Gesamtdiagnose aller untersuchten Katzen. Die Einteilung der Tiere unter „Diagnose“ mit „1 - 5“ stellt die Unterteilung in die einzelnen Untersuchungsgruppen dar (1 (a,b): FIP (mit/ohne Erguss), 2: andere, 3: gesund, 4: Entzündung/Infektion, 5: Neoplasie).

Tgb.-Nr. ¹	Rasse ²	Alter ³	Geschlecht ⁴	Gewicht ⁵	Diagnose (Gruppe) ⁶
S1300-09	k. A.	5 Mon	m	k. A.	FIP (1a)
S1375-09	EKH	3,5 J	mk	4,6 kg	FIP (1a)
S1378-09	EKH	9 J	mk	3,2 kg	FIP (1a)
S1466-09	k. A.	5 Mon	m	1,7 kg	FIP (1b)
S12-10	k. A.	5 Mon	mk	0,7 kg	FIP (1a)
S13-10	k. A.	8 Mon	wk	2,5 kg	FIP (1a)
S144-10	BKH	4 Mon	m	1,83 kg	FIP (1a)
S158-10	BKH	8 Mon	w	1,9 kg	FIP (1a)
S221-10	EKH	6 Mon	w	1 kg	FIP (1b)
S277-10	Norw. Waldkatze	7 Mon	m	2,3 kg	FIP (1b)
S367-10	Karthäuser	5 Mon	w	1,6 kg	FIP (1a)
S391-10	EKH	6 Mon	m	2,1 kg	FIP (1a)
S518-10	Maine-Coon	4 Mon	m	1,8 kg	FIP (1a)
S1345-10	BKH	6 Wo	m	2 kg	FIP (1b)
S1349-10	Bengal	5 Mon	m	1,4 kg	FIP (1b)
S1448-10	Siam Mix	4 Mon	m	1 kg	FIP (1b)

¹ Tgb.-Nr.: Tagebuchnummer; ^{2,5} k. A.: keine Angabe; ² BKH: Britisch Kurzhaar, EKH: Europäisch Kurzhaar, Norw. Waldkatze: Norwegische Waldkatze; ³ Wo: Woche, Mon: Monat, J: Jahr; ⁴ m: männlich, mk: männlich kastriert, w: weiblich kastriert, w: weiblich; ⁵ kg: Kilogramm

Fortsetzung nächste Seite

Anhang

Fortsetzung Tabelle 9.1.1

Tgb.-Nr. ¹	Rasse ²	Alter ³	Geschlecht ⁴	Gewicht ⁵	Diagnose (Gruppe) ⁶
S1534-10	BKH	4 Mon	m	1,8 kg	FIP (1a)
S1563-10	Maine-Coon	3 Mon	w	1,5 kg	FIP (1b)
S1768-10	EKH	5 Mon	m	2,2 kg	FIP (1a)
S53-11	k. A.	4 Mon	w	0,83 kg	FIP (1a)
S228-11	EKH	10 Mon	mk	3,9 kg	FIP (1a)
S339-11	k. A.	5 Mon	m	1,5 kg	FIP (1b)
S620-11	Birma	3,5 J	wk	3,2 kg	FIP (1a)
S653-11	EKH	8 Mon	mk	2,1 kg	FIP (1b)
S683-11	BKH	4 J	mk	4,2 kg	FIP (1a)
S771-11	EKH	1,5 J	mk	3,4 kg	FIP (1a)
S895-11	Siam	5 Mon	w	k. A.	FIP (1b)
S1045-11	BKH	3 Mon	w	1,16kg	FIP (1a)
S1156-11	EKH	4 Mon	w	1,7 kg	FIP (1a)
S1217-11	EKH	3 Mon	m	1,5 kg	FIP (1a)
S1374-11	k. A.	3,5 J	w	k. A.	FIP (1a)
S1446-11	EKH	5 Mon	mk	2,2 kg	FIP (1a)
S731-10	EKH	6 Wo	w	0,47 kg	Dehydratation nach Enteritis (2)
S743-10	Türkisch Angora	4 J	w	2,5 kg	Amyloidose, Schrumpfnieren (2)
S745-10	Karhäuser	13 J	w	4,6 kg	Herz-Kreislaufversagen unklarer Ätiologie (2)
S862-10	Wildkatze	k. A.	wk	2 kg	Schrumpfnieren mit Urämie (2)

¹ Tgb.-Nr.: Tagebuchnummer; ^{2,3,5} k. A.: keine Angabe; ² Birma: Heilige Birma, BKH: British Kurzhaar, EKH: Europäisch Kurzhaar, Norw. Waldkatze: Norwegische Waldkatze; ³ Wo: Woche, Mon: Monat, J: Jahr; ⁴ m: männlich, mk: männlich kastriert, wk: weiblich kastriert, w: weiblich; ⁵ kg: Kilogramm

Fortsetzung nächste Seite

Anhang

Fortsetzung Tabelle 9.1.1

Tgb.-Nr. ¹	Rasse ²	Alter ³	Geschlecht ⁴	Gewicht ⁵	Diagnose (Gruppe) ⁶
S1095-10	Norw. Waldkatze	7,5 J	w	4 kg	Fettleber (2)
S1159-10	k. A.	k. A.	w	k.A.	Darminvagination (2)
S1464-10	EKH	5,5 J	mk	4,7 kg	Felines Asthma (2)
S1533-10	Türkisch Angora	8 J	wk	3 kg	Urämie, Infarktschrumpfnieren, Chronische Zystitis, Fettleber (2)
S617-11	EKH	6 J	mk	9,2 kg	Extramedulläre Hämatopoese, Lungenembolie (2)
S947-11	EKH	13,5 J	mk	3,2 kg	Osteorenales Syndrom (2)
S1432-11	Maine-Coon	7 Mon	w	3,9 kg	Anämie, Todesursache unklar (2)
S609-10	k. A.	1 J	w	1,4 kg	Hämothorax, Blutaspiration infolge stumpfen Traumas (3)
S628-10	k. A.	k. A.	w	5,4 kg	Hämothorax, Blutaspiration infolge stumpfen Traumas (3)
S841-10	k. A.	1 J	w	3,8 kg	Aortenstenose (3)
S871-10	EKH	3,5 J	wk	3,6 kg	Hämothorax, multiple Frakturen (3)
S1445-10	Maine-Coon	3,5 J	mk	3,5 kg	Chylothorax, Hyphäma, Linksherzhypertrophie (3)
S276-11	EKH	1,5 J	wk	3,8 kg	Hämothorax, multiple Frakturen (3)

¹ Tgb.-Nr.: Tagebuchnummer; ^{2,3,5} k. A.: keine Angabe; ² BKH: Britisch Kurzhaar, EKH: Europäisch Kurzhaar, Norw. Waldkatze: Norwegische Waldkatze; ³ Mon: Monat, J: Jahr; ⁴ mk: männlich kastriert, wk: weiblich kastriert, w: weiblich; ⁵ kg: Kilogramm

Fortsetzung nächste Seite

Anhang

Fortsetzung Tabelle 9.1.1

Tgb.-Nr. ¹	Rasse ²	Alter ³	Geschlecht ⁴	Gewicht ⁵	Diagnose (Gruppe) ⁶
S842-11	EKH	7,5 J	mk	6 kg	Hypertrophe Kardiomyopathie, Aortenthrombose (3)
S1001-11	EKH.	10 Mon	wk	3,7 kg	Dilatative Kardiomyopathie (3)
S242-10	k. A.	5 Mon	m	1,9 kg	Unilaterale eitrige Pleuritis und Perikarditis mit Kompressionsatelektase, FeLV-Infektion (4)
S1078-10	EKH	1,5 J	mk	4,2 kg	Malazie in Cerebellum und Metenzephalon (4)
S1079-10	Serval	6 Wo	w	0,8 kg	Aspirationspneumonie (4)
S1341-10	BKH	2 Mon	m	0,3 kg	Vorhofseptumdefekt, eitrige Rhinitis und Sinusitis (4)
S1440-10	EKH	5,5 J	mk	4,5 kg	Eitrige Rhinitis, Sinusitis, Lymphadenitis, Tonsillitis (4)
S1485-10	Maine- Coon	6 Wo	w	2,5 kg	Parvovirose (4)
S1519-10	Maine- Coon	k. A.	m	k. A.	Chron. eitrige und pyogran- ulomatöse Pneumonie (4)
S79-11	Maine- Coon	6 Wo	w	0,064 kg	Katarrhalische Enteritis (4)
S337-11	k. A.	7 J	m	3,2 kg	Eitrig-ulzerierende Glossitis, chron. eitrige Perikarditis (4)
S618-11	EKH	10,5 J	mk	3,1 kg	Streptotrichose (4)
S888-11	Birma	2,5 J	m	2,8 kg	Aspirationspneumonie (4)

¹ Tgb.-Nr.: Tagebuchnummer; ^{2,3,5} k. A.: keine Angabe; ² Birma: Heilige Birma, BKH: Britisch Kurzhaar, EKH: Europäisch Kurzhaar; ³ Wo: Woche, Mon: Monat, J: Jahr; ⁴ m: männlich, mk: männlich kastriert, wk: weiblich kastriert, w: weiblich; ⁵ kg: Kilogramm, ⁶ chron.: chronisch, FeLV: Felines Leukämievirus

Fortsetzung nächste Seite

Anhang

Fortsetzung Tabelle 9.1.1

Tgb.-Nr. ¹	Rasse ²	Alter ³	Geschlecht ⁴	Gewicht ⁵	Diagnose (Gruppe) ⁶
S898-11	Birma	2,5 J	m	3,4 kg	Stomatitis, Broncho- pneumonie, Sepsis (4)
S992-11	k. A.	5 J	mk	4,5 kg	Anämie, eitrige Hepatitis und Myokarditis, FeLV- Infektion (4)
S1015-11	EKH	3,5 J	mk	7 kg	Katarrhalische Gastroenteritis (4)
S1323-11	EKH	7 J	mk	k. A.	Katarrhalische Enteritis (4)
S1333-11	EKH	3 Mon	m	k. A.	Anämie, Malazie, eitrig- nekrotisierende Lymphadenitis (4)
S772-10	EKH	17 J	k. A.	k. A.	Plattenepithelkarzinom, Meningiome (5)
S1082-10	EKH	k. A.	mk	2,4 kg	Urolithiasis, Übergangszellkarzinom (5)
S1109-10	EKH	14,5 J	wk	k. A.	T-Zell-Lymphosarkom (5)
S1600-10	BKH	2,5 J	w	5,5 kg	Myeloproliferative Erkrankung (5)
S180-11	EKH	k. A.	w	4 kg	Plattenepithelkarzinom (5)
S526-11	EKH	12 J	mk	5 kg	Hepatozelluläres Karzinom, Fettleber (5)
S645-11	EKH	9 J	wk	5 kg	Meningiom (5)
S890-11	EKH	8,5 J	wk	5,2 kg	Gallengangskarzinom, Hämaskos (5)
S1007-11	EKH	11 J	mk	5,1 kg	Metastasierendes Bronchialkarzinom (5)
S1347-11	EKH	4 J	w	3 kg	B-Zell-Lymphom (5)

¹ Tgb.-Nr.: Tagebuchnummer; ^{2,5} k. A.: keine Angabe; ² Birma: Heilige Birma, BKH: Britisch Kurzhaar, EKH: Europäisch Kurzhaar; ³ Mon: Monat, J: Jahr; ⁴ m: männlich, mk: männlich kastriert, wk: weiblich kastriert, w: weiblich; ⁵ kg: Kilogramm; ⁶ FeLV: Felines Leukämievirus

Tabelle 9.1.2: Pathologisch-anatomische und -histologische Befunde der untersuchten Katzen sowie Ergebnisse der immunhistologischen Untersuchung zum Nachweis von Felinem Coronavirus-Antigen (FCoV-Ag) in den Läsionen der FIP-Katzen.

Tabelle 9.1.2.1: Pathologisch-anatomische und -histologische Befunde der FIP-Katzen sowie Ergebnisse der immunhistologischen Untersuchung zum Nachweis von Felinem Coronavirus-Antigen (FCoV-Ag) in den entsprechenden Läsionen.

Tgb.-Nr. ¹	Pathologisch-anatomische Befunde ²	Pathologisch-histologische Befunde (ohne Knochenmark) ³	FCoV-Ag ⁴
S1300-09	Anämie, Abmagerung; fibrinös-exsudative (ca. 300 ml Exsudat im Abdomen) und pyogranulomatöse Peritonitis	Fibrinöse und pyogranulomatöse Peritonitis (Leber, Milz, Darm, Netz, Bauchwand)	+
S1375-09	Ikterus, Abmagerung; exsudative Serositis (ca. 60 ml Exsudat im Abdomen, ca. 20 ml im Thorax), granulomatöse Nephritis und Pneumonie	Fibrinöse und (pyo)granulomatöse Hepatitis, Nephritis, Pneumonie und Meningitis	+
S1378-09	Ikterus, Abmagerung; exsudative (ca. 200 ml Exsudat im Abdomen, ca. 3 ml Exsudat im Perikard) und granulomatöse Serositis	Fibrinöse, pyogranulomatöse und nekrotisierende Hepatitis, Lymphadenitis (MeslNn), Peritonitis (Darm, Milz und Leber) und Pleuritis (Lunge)	+
S1466-09	Granulomatöse Nephritis und Meningitis; Blasendilatation und Koprostase	Granulomatöse und nekrotisierende Nephritis, Lymphadenitis (MeslNn), Pleuritis, Uveitis und Meningitis unter Einbeziehung von Rückenmark und Gehirnparenchym; Thymusatrophie	+
S12-10	Abmagerung; fibrinöse Peritonitis (ca. 1 ml Exsudat im Abdomen); vergrößerte MeslNn; stark verdickte Darmwand im Bereich des Ileums (ca. 7 cm)	Pyogranulomatöse Peritonitis (Leber, Milz, Bauchwand, Netz, Zwerchfell, Ileum unter Einbeziehung der Darmwand), Lymphadenitis (MeslNn) und Hepatitis	+
S13-10	Abmagerung; exsudative (ca. 100 ml Exsudat) und granulomatöse Peritonitis und Lymphadenitis (MeslNn)	Fibrinöse und pyogranulomatöse Peritonitis (Leber, MeslNn, Bauchwand, Pankreas, Milz) und Lymphadenitis (MeslNn)	+
S144-10	Anämie; fibrinös-exsudative (ca. 75 ml Exsudat im Abdomen) und granulomatöse Peritonitis, Pleuritis, Uveitis (bilateral)	(Pyo)Granulomatöse und nekrotisierende Peritonitis (Darm, Netz, Bauchwand, Leber, Milz), Hepatitis, Pleuritis und Pneumonie und Uveitis	+
S158-10	Exsudative (ca. 100 ml Exsudat im Abdomen) und granulomatöse Peritonitis, Pleuritis und Nephritis	Pyogranulomatöse Peritonitis (Zwerchfell, Darm, Leber, Milz), Pleuritis (Lunge) und Nephritis	+

¹ Tgb.-Nr.: Tagebuchnummer; ^{2,3} MeslNn: Mesenteriallymphknoten; ⁴ FCoV-Ag: Felines Coronavirus-Antigen, +: Nachweis des Antigens in den entsprechenden Läsionen

Fortsetzung nächste Seite

Anhang

Fortsetzung Tabelle 9.1.2.1

Tgb.-Nr. ¹	Pathologisch-anatomische Befunde ²	Pathologisch-histologische Befunde (ohne Knochenmark) ³	FCoV -Ag ⁴
S221-10	Granulomatöse Peritonitis, Nephritis und Meningitis	Pyogranulomatöse Peritonitis (Milz, Leber, Mesl ⁿⁿ), Hepatitis, Pneumonie, Meningitis, Ventrikulitis und Enzephalitis	+
S277-10	Anämie, Abmagerung; Mesl ⁿⁿ ca. 3 cm im Durchmesser	Pyogranulomatöse und nekrotisierende Lymphadenitis (Mesl ⁿⁿ)	+
S367-10	Anämie, Abmagerung; fibrinös-exsudative (ca. 10 ml Exsudat im Abdomen, ca 5 ml im Thorax, ca. 1 ml im Perikard) und granulomatöse Serositis, Nephritis, Meningitis und Uveitis (bilateral)	Granulomatöse und nekrotisierende Nephritis, Vaskulitis (Niere, Lunge, Gehirn), Meningitis und Iridozyklitis	+
S391-10	Exsudative (ca. 20 ml Exsudat im Thorax) und granulomatöse Pleuritis und Nephritis	Granulomatöse und nekrotisierende Pleuritis und Vaskulitis (Lunge und Gehirn), Peritonitis (Darm), Nephritis und Meningitis	+
S518-10	Anämie, Abmagerung; fibrinös-exsudative Pleuritis (ca. 100 ml Exsudat im Thorax); Granulomatöse Nephritis, Lymphadenitis (Mesl ⁿⁿ) und Meningitis	Pyogranulomatöse und nekrotisierende Nephritis, Lymphadenitis (Mesl ⁿⁿ), Pleuritis, Perikarditis und Meningitis	+
S1345-10	Abmagerung; granulomatöse Hepatitis, Nephritis, Peritonitis; Fibrin in der vorderen Augenkammer (rechts)	Pyogranulomatöse Peritonitis (Netz, Milz), Hepatitis, Nephritis und Vaskulitis (Lunge)	+
S1349-10	Anämie, Ikterus, Abmagerung; granulomatöse Peritonitis (Netz, Mesenterium, Milz, Leber, Darm, Bauchwand, Zwerchfell) und Pleuritis	Pyogranulomatöse Peritonitis (Netz), Hepatitis und Lymphadenitis (Mesl ⁿⁿ)	+
S1448-10	Anämie, Abmagerung; Granulomatöse Nephritis	Pyogranulomatöse Peritonitis (Milz, Mesenterium), Nephritis, Uveitis und Perineuritis (Nervus opticus)	+
S1534-10	Anämie, Abmagerung; fibrinös-exsudative (ca. 160 ml Exsudat im Abdomen) und granulomatöse Peritonitis	Fibrinöse, granulomatöse und nekrotisierende Peritonitis (Leber, Milz, Netz, Darm) und Pneumonie	+
S1563-10	Granulomatöse Nephritis und Meningitis	Pyogranulomatöse Lymphadenitis (Mesl ⁿⁿ), Nephritis, Meningitis, Ventrikulitis und Ependymitis (Zentralkanal des Rückenmarks); katarrhalisch-eitrige BP (Spitzenlappen)	+

¹ Tgb.-Nr.: Tagebuchnummer; ^{2,3} Meslⁿⁿ: Mesenteriallymphknoten; ³ BP: Bronchopneumonie, ⁴ FCoV-Ag: Felines Coronavirus-Antigen, +: Nachweis des Antigens in den entsprechenden Läsionen

Fortsetzung nächste Seite

Anhang

Fortsetzung Tabelle 9.1.2.1

Tgb.-Nr. ¹	Pathologisch-anatomische Befunde ²	Pathologisch-histologische Befunde (ohne Knochenmark) ³	FCoV-Ag ⁴
S1768-10	Exsudative (ca. 10 ml Exsudat im Abdomen, ca. 10 ml im Thorax und ca 5 ml im Perikard) und granulomatöse Serositis, Splenitis, Nephritis mit Arrosionsblutung, Meningitis und Uveitis (bilateral)	(Pyo)Granulomatöse und nekrotisierende Serositis, Pneumonie, Splenitis, Nephritis, Meningitis und Uveitis	+
S53-11	Abmagerung; fibrinös-exsudative Serositis (je ca. 30 ml Exsudat im Abdomen, Thorax und Perikard), granulomatöse Hepatitis und Nephritis	Pyogranulomatöse, lymphoplasmazelluläre und nekrotisierende Peri- und Epikarditis, Nephritis, Splenitis, Hepatitis, Meningitis und Uveitis	+
S228-11	Abmagerung; exsudative (ca. 300 ml Exsudat im Abdomen) und granulomatöse Peritonitis	Fibrinöse und (pyo)granulomatöse Peritonitis (Leber, Milz, Netz, Darm, MeslInn)und Hepatitis	+
S339-11	Granulomatöse Nephritis	Überwiegend lymphohistiozytäre Nephritis, Meningoencephalitis und -myelitis	+
S620-11	Abmagerung; fibrinös-exsudative (ca 70 ml Exsudat im Thorax) und granulomatöse Pleuritis mit Kompressionsatelektase der Lunge	Fibrinöse und nekrotisierende Pleuritis und Lymphadenitis (Lungen- und SternallInn)	+
S653-11	Ikterus, Abmagerung; granulomatöse Nephritis, Pleuritis und Pneumonie	Fibrinöse, pyogranulomatöse, nekrotisierende und lymphoplasmazelluläre Nephritis, Pleuritis, Pneumonie, Meningitis, Plexus chorioiditis und Iridocyclitis (bilateral)	+
S683-11	Fibrinös-exsudative (keine Angaben zur Exsudatmenge vorhanden) und granulomatöse Peritonitis und Pleuritis, Pneumonie, Nephritis und Lymphadenitis (MeslInn)	Fibrinöse, pyogranulomatöse und nekrotisierende Serositis (Pleura, Zwerchfell), Lymphadenitis (MeslInn), Hepatitis, Nephritis, Pneumonie, Myokarditis und Meningitis	+
S771-11	Exsudative (ca 100 ml Exsudat im Thorax) und granulomatöse Pleuritis, Peritonitis, Pneumonie, Hepatitis und Nephritis; ulzerative Gastritis	(Pyo)Granulomatöse Peritonitis (Leber, Darm), Splenitis, Hepatitis, Lymphadenitis (MeslInn), Gastritis, Nephritis, Pneumonie und Uveitis (bilateral)	+
S895-11	Ödematöses Perikard; granulomatöse Epikarditis	Fibrinöse und pyogranulomatöse Serositis (Pleura, Peri- und Epikard), Meningitis, Ventrikulitis und Plexus chorioiditis	+

¹ Tgb.-Nr.: Tagebuchnummer; ^{2,3} MeslInn: Mesenteriallymphknoten; ³ Lungen- und SternallInn: Lungen- und Sternallymphknoten; ⁴ FCoV-Ag: Felines Coronavirus-Antigen, +: Nachweis des Antigens in den entsprechenden Läsionen

Fortsetzung nächste Seite

Anhang

Fortsetzung Tabelle 9.1.2.1

Tgb.-Nr. ¹	Pathologisch-anatomische Befunde ²	Pathologisch-histologische Befunde (ohne Knochenmark) ²	FCoV-Ag ³
S1045-11	Anämie; fibrinös- exsudative (keine Angaben zur Exsudatmenge vorhanden) und granulomatöse Pleuritis, Perikarditis und Nephritis	Pyogranulomatöse und nekrotisierende Nephritis, Pleuritis, Pneumonie, Peri-, Epi- und Myokarditis sowie Meningitis	+
S1156-11	Ikterus, Anämie; fibrinös-exsudative (ca. 20 ml Exsudat im Abdomen) und granulomatöse Peritonitis	Fibrinöse, (pyo)granulomatöse und nekrotisierende Peritonitis (Milz, Leber, Netz, Pankreas, Darm), Hepatitis und Lymphadenitis (MeslNn)	+
S1217-11	Anämie, Ikterus, Abmagerung; fibrinös-exsudative Peritonitis (ca. 100 ml Exsudat); granulomatöse Periorchitis	Fibrinöse, pyogranulomatöse und nekrotisierende Peritonitis (Netz, Darm, Milz, Hoden, Nebenhoden), Lymphadenitis (MeslNn) und Epididymitis	+
S1374-11	Abmagerung; exsudative (ca. 10 ml Exsudat im Abdomen) und granulomatöse Peritonitis; adhäsive fibroplastische Peritonitis im Bereich der Kastrationsstümpfe mit Verwachsung von Darm und Netz sowie Pleuritis mit Verwachsung von Zwerchfell, Lunge und Pleura; Ventrikelsystem des Gehirns mit Blut gefüllt	Fibrinöse,(pyo)granulomatöse und nekrotisierende Peritonitis (Darmserosa mit Übergriff auf die Darmwand), Hepatitis, Nephritis, Lymphadenitis (MeslNn), Pneumonie, Meningitis (Gehirn und RM) und Ventrikulitis mit Blutung	+
S1446-11	Anämie, Ikterus, Abmagerung; exsudative (ca. 120 ml Exsudat im Abdomen) und granulomatöse Peritonitis, Nephritis, Hepatitis und Splenitis	Pyogranulomatöse Splenitis, Lymphadenitis (MeslNn), Hepatitis, Nephritis und Meningitis	+

¹ Tgb.-Nr.: Tagebuchnummer; ² MeslNn: Mesenteriallymphknoten; ³ FCoV-Ag: Felines Coronavirus-Antigen, +: Nachweis des Antigens in den entsprechenden Läsionen

Tabelle 9.1.2.2: Pathologisch-anatomische und -histologische Befunde der Katzen-Gruppe „andere“.

Tgb.-Nr. ¹	Pathologisch-anatomische Befunde ²	Pathologisch-histologische Befunde (ohne Knochenmark) ³
S731-10	Dehydratation	Akute Stauung der Organe nach Euthanasie
S743-10	Schrumpfnieren; Conchenatrophie	Chron. nicht-eitrige interstitielle Nephritis mit ausgeprägter Fibrose; systemische Amyloidose (Niere, Leber, Milz, Schilddrüse, Nase)
S745-10	Herz-Kreislaufversagen	Leberverfettung (Zone III); sonst unklar
S862-10	Abmagerung, Urämie; Schrumpfnieren, urämische Gastritis, Gingivitis und Glossitis; UV Gekröse	Chron. nicht-eitrige interstitielle Nephritis mit ausgeprägter Fibrose; laminäre Verkalkung in der Magenschleimhaut; verkalkte nekrotische UV im Fettgewebe
S1095-10	Leberverfettung	Diffuse Leberverfettung
S1159-10	Abmagerung; Invagination des Ileums, Pankreasatrophie, Fettstuhl	Pankreasatrophie
S1464-10	Adipositas; Herz-Kreislaufversagen	Hyperplasie der Bronchialmuskulatur (Felines Asthma)
S1533-10	Adipositas, Urämie; Leberverfettung, Infarktschrumpfnieren	Diffuse Leberverfettung; Myokardnekrosen; multiple ältere Niereninfarkte; chron. Zystitis
S617-11	Adipositas; Splenomegalie, Lungenembolie	Extramedulläre Hämatopoese in Milz und Leber; Thrombus in A. pulmonalis-Ast; Inselamyloidose des Pankreas
S947-11	Schrumpfnieren mit multifokalen Zysten, urämische Gastritis	Chron. nicht-eitrige interstitielle Nephritis mit Zysten; laminäre Verkalkung der Magenschleimhaut; interstitielle Verkalkung der Lunge
S1432-11	Anämie; katarrhalische Enteritis	Neuronennekrosen im Ammonshorn

¹ Tgb.-Nr.: Tagebuchnummer, ^{2,3} UV: Umfangsvermehrung; ³ chron.: chronisch

Tabelle 9.1.2.3: Pathologisch-anatomische und -histologische Befunde der „gesunden“ Katzen.

Tgb.-Nr.¹	Pathologisch-anatomische Befunde²	Pathologisch-histologische Befunde (ohne Knochenmark)³
S609-10	Hämothorax, Blutaspiration	Alveoläre Blutungen
S628-10	Adipositas, Hämothorax, Abriss von Trachea und großen Blutgefäßen im Bereich der Apertura thoracis, Blutaspiration	Frische Blutungen im Gewebe des Brusteingangs, freie Erythrozyten in Alveolen
S841-10	Aortenstenose, exzentrische Hypertrophie des linken Ventrikels, Dilatation des linken Atriums	Subendokardiale Fibrose im linken Atrium
S871-10	Fraktur des Beckens und der Schwanzwirbelsäule, Hämothorax, flächige Unterhautblutungen im Bereich der seitlichen Brustwand	Subserosale Blutung in der Leber
S1445-10	Chylothorax (ca.200 ml), Hyphäma (bilateral), Blutungen in der Becken- und Oberschenkelmuskulatur, Endokardose der Mitrals, exzentrische Hypertrophie des linken Ventrikels, Dilatation des linken Vorhofs	Stauung der Organe
S276-11	Hämothorax, Abriss der Trachea im Bereich der Apertura thoracis, Zusammenhangstrennungen der Lunge mit Parenchymlutungen, Beckenfrakturen mit Blutungen ins umgebende Gewebe	Alveoläre Blutungen
S842-11	Exzentrische Hypertrophie des linken Ventrikels, Dilatation des linken Atriums, Aortenthrombose, Infarktnarben in beiden Nieren	Herdförmige eitrig Myokarditis und Fibrose im linken Atrium, Fibrose und „fiber disarray“ im linken Ventrikel, chron. interstitielle Nephritis und Fibrose
S1001-11	Thoraxerguss (ca. 130 ml), Dilatation beider Ventrikel und Atria, multiple Ulzera im Pylorusbereich	Chronische Stauungsleber

¹ Tgb.-Nr.: Tagebuchnummer, ³ chron.: chronisch

Tabelle 9.1.2.4: Pathologisch-anatomische und -histologische Befunde der Katzen mit entzündlichen Veränderungen aufgrund einer Entzündung/Infektion außer FIP.

Tgb.-Nr. ¹	Pathologisch-anatomische Befunde ²	Pathologisch-histologische Befunde (ohne Knochenmark) ³
S242-10	Unilaterale, exsudativ-eitrige Pleuritis und Perikarditis mit Kompressionsatelektase	Chron. eitrige Pleuritis und Perikarditis mit Granulationsgewebsbildung, Lymphadenitis der Lungenlnn und Rhinitis
S1078-10	Hydrothorax (ca. 30 ml)	Malazie in Cerebellum und Mesencephalon
S1079-10	Lunge verdichtet	nekrotisierende Pneumonie
S1341-10	Vorhofseptumdefekt, eitrige Rhinitis und Konjunktivitis	Aspirationspneumonie
S1440-10	Eitrige Rhinitis und Sinusitis, Mandibularlnn und Tonsillen vergrößert	Chron. eitrige Rhinitis, Lymphadenitis der Mandibularlnn und Tonsillitis
S1485-10	Abmagerung; katarrhalische Enteritis	Zottenverkürzung, Kryptendilatation und -schwund, Lymphozytendepletion
S1519-10	Pyothorax (ca. 330 ml), abszedierende Pneumonie	Chron. eitrige und pyogranulomatöse Pneumonie mit zentraler Nekrose
S79-11	Abmagerung; katarrhalische Enteritis	Apoptosen in lymphatischen Geweben
S337-11	Ulkus auf der Zunge	Eitrig-ulzerierende Glossitis, chronische eitrige Perikarditis
S618-11	Fibrinös-eitrige Pleuritis mit Drusen und Kompressionsatelektase der Lunge, Zahnstein und abgebrochener Molare	Eitrig-ulzerierende Stomatitis, chron. Pleuritis, plasmazellreiche perivaskuläre Cuffs in grauer und weißer Substanz des Gehirns
S888-11	Lunge verdichtet, Hyphaema (bilateral)	Eitrige und nekrotisierende Pneumonie, interstitielle Pneumonie, Retinaablösung mit Blutung
S898-11	Abmagerung; diphtheroid-nekrotisierende Stomatitis, Lunge verdichtet, fibrinöse Pleuritis	Diphtheroid-nekrotisierende Stomatitis, Einzelzellnekrosen in der Leber, chronisch eitrige und fibroplastische Pleuritis, Desquamation von Alveolarmakrophagen, herdförmige pyogranulomatöse Peritonitis (Darm), fokale Myokardnekrose
S992-11	Anämie, Splenomegalie	Extramedulläre Haematopoese in der Milz, chron. eitrige Hepatitis und Myokarditis, katarrhalisch-eitrige Bronchopneumonie, mononukleäre Infiltrate in der Darmwand und im Pankreas
S1015-11	Katarrhalische Gastroenteritis	Desquamation von Alveolarmakrophagen
S1323-11	Adipositas; katarrhalische Enteritis, Blutungen in Thymus und Nebennieren	Blutungen in Thymus und Nebenniere
S1333-11	Anämie; Harnblase stark gefüllt und dilatiert, Mesenteriallynn vergrößert	Polio- und Leukomalazie in Kleinhirn und Hirnstamm sowie in den dorsalen Funiculi des Rückenmarks, eitrig-nekrotisierende Lymphadenitis der Meslnn

¹ Tgb.-Nr.: Tagebuchnummer; ^{2,3} Mandibularlnn: Mandibularlymphknoten, Meslnn: Mesenteriallymphknoten; ³ chron.: chronisch

Tabelle 9.1.2.5: Pathologisch-anatomische und -histologische Befunde der Katzen mit Neoplasien.

Tgb.-Nr. ¹	Pathologisch-anatomische Befunde ²	Pathologisch-histologische Befunde (ohne Knochenmark) ³
S772-10	Chronische eitrig-nekrotisierende Stomatitis im Unterkiefer; UV der Dura mater	Verhornendes Plattenepithelkarzinom mit Osteolyse und eitrig-nekrotisierender Entzündung; psammomatöse Meningiome
S1082-10	Anämie, Abmagerung; Dilatation der Harnblase; UV in der Schleimhaut; Urethra durch Harnstein verlegt	Übergangsepithelkarzinom, kleine plasmazellreiche Infiltrate in Epi- und Myokard
S1109-10	Polypöse UV im Duodenum; Schrumpfnieren	FeLV-negatives, gastrointestinales T-Zell-Lymphosarkom, chron. lymphoplasmazelluläre interstielle Nephritis mit Fibrose
S1600-10	Leber mit multifokalen beigen Herden durchsetzt; Splenomegalie	Proliferation nicht näher klassifizierbarer blastoider neoplastischer Zellen in Leber und Lymphknoten
S180-11	UV an Oberkiefer und Augenlid	Verhornendes Plattenepithelkarzinom
S526-11	Adipositas; UV der Leber; Leberverfettung; Pankreas knotig; Hyperplasie der Nebenschilddrüsen	Hepatozelluläres Adenom, Leberverfettung, knotige Hyperplasie des Pankreas, Inselamyloidose, unilaterale nicht-eitrig Thyreoiditis
S645-11	UV in der Dura mater mit Druckatrophie der Großhirnhemisphären	Psammomatöse Meningiome
S890-11	Hämaskos; multifokale UV der Leber	Gallengangskarzinom
S1007-11	UV in Lunge, Niere, MandibularlInn	Bronchialkarzinom mit Metastasierung in Niere, Nebenniere und MandibularlInn
S1347-11	UV in beiden Nieren und Magen; Hämaskos und Hämoperikard	B-Zell-Lymphosarkome

¹ Tgb.-Nr.: Tagebuchnummer; ² UV: Umfangsvermehrung, MandibularlInn: Mandibularlymphknoten; ³ chron.: chronisch, FeLV: Felines Leukämie Virus

Tabelle 9.1.3: Befunde der histologischen Untersuchung des Knochenmarks der untersuchten Katzengruppen (Zellularität, Zellreihen, prominente Zellpopulationen, Auffälligkeiten).

Tabelle 9.1.3.1: Befunde der histologischen Untersuchung des Knochenmarks der FIP-Katzen.

Tgb.-Nr.1	Pathologisch-histologische Befunde im Knochenmark
S1300-09	Sehr zellreich, alle Zellreihen vorhanden, auffällig viele Blasten, sehr viele große Megakaryozyten
S1375-09	Sehr zellreich, alle Zellreihen vorhanden, auffällig viele Blasten, viele Apoptosen
S1378-09	Zellreich, alle Zellreihen vorhanden, auffällig viele große Blasten, wenige Plasmazellen mit Russel bodies
S1466-09	Sehr zellreich, alle Zellreihen vorhanden, auffällig viele Blasten, viele Apoptosen und Mitosen
S12-10	Sehr zellreich, alle Zellreihen vorhanden, auffällig viele Blasten
S13-10	Zellreich, alle Zellreihen vorhanden, auffällig viele Blasten, deutlich gesteigerte Myelopoese, viele Apoptosen
S144-10	Sehr zellreich, alle Zellreihen vorhanden, auffällig viele Blasten, viele Apoptosen, (Mitosen)
S158-10	Sehr zellreich, alle Zellreihen vorhanden, auffällig viele Blasten, viele Megakaryozyten
S221-10	Sehr zellreich, alle Zellreihen vorhanden, auffällig viele Blasten, viele Plasmazellen
S277-10	Sehr zellreich, alle Zellreihen vorhanden, auffällig viele Blasten, Granulom
S367-10	Sehr zellreich, alle Zellreihen vorhanden, auffällig viele Blasten, viele Apoptosen, Granulome
S391-10	Mäßig zellreich (viel Fettmark), alle Zellreihen vorhanden, akute Stauung/Sinushyperämie, viele Apoptosen, viele Plasmazellen, wenige Megakaryozyten
S518-10	Sehr zellreich, alle Zellreihen vorhanden, auffällig viele Blasten, deutlich gesteigerte Myelopoese, große Megakaryozyten
S1345-10	Zellreich, alle Zellreihen vorhanden, auffällig viele Blasten (Myelopoese), Granulome
S1349-10	Zellreich, alle Zellreihen vorhanden, auffällig viele Blasten, deutlich gesteigerte Myelopoese, Granulome
S1448-10	Mäßig zellreich, alle Zellreihen vorhanden, auffällig viele Blasten, viele Apoptosen und Mitosen, viele Megakaryozyten
S1534-10	Sehr zellreich, alle Zellreihen vorhanden, auffällig viele Blasten, deutlich gesteigerte Myelopoese
S1563-10	Zellarm (überwiegend Fettmark), alle Zellreihen vorhanden, viele Apoptosen und Mitosen, viele Plasmazellen
S1768-10	Sehr zellreich, alle Zellreihen vorhanden, auffällig viele Blasten, deutlich gesteigerte Myelopoese
S53-11	Sehr zellreich, alle Zellreihen vorhanden, auffällig viele Blasten, viele Mitosen, akute Stauung/Sinushyperämie, -ödem

¹Tgb.-Nr.: Tagebuchnummer

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung Tabelle 9.1.3.1

Tgb.-Nr. ¹	Pathologisch-histologische Befunde im Knochenmark
S228-11	Zellreich, alle Zellreihen vorhanden, auffällig viele Blasten, viele Apoptosen, viele Megakaryozyten
S339-11	Mäßig zellreich, alle Zellreihen vorhanden, auffällig viele Blasten, viele Apoptosen
S620-11	Zellreich, alle Zellreihen vorhanden, auffällig viele Blasten, viele Apoptosen
S653-11	Sehr zellreich, alle Zellreihen vorhanden, auffällig viele Blasten, deutlich gesteigerte Myelopoese (sehr wenig Erythropoese), follikelartige Aggregate
S683-11	Sehr zellreich, alle Zellreihen vorhanden, auffällig viele Blasten
S771-11	Sehr zellreich, alle Zellreihen vorhanden, auffällig viele Blasten, deutlich gesteigerte Myelopoese, viele Mitosen, Granulome
S895-11	Sehr zellreich, alle Zellreihen vorhanden, auffällig viele Blasten, viele Apoptosen und Mitosen
S1045-11	Sehr zellreich, alle Zellreihen vorhanden, auffällig viele Blasten, viele Apoptosen und Mitosen
S1156-11	Sehr zellreich, alle Zellreihen vorhanden, auffällig viele Blasten, viele Apoptosen und Mitosen, Erythrophagozytose, Granulome
S1217-11	Sehr zellreich, alle Zellreihen vorhanden, auffällig viele Blasten, viele Apoptosen und Mitosen
S1374-11	Mäßig zellreich, alle Zellreihen vorhanden, auffällig viele Blasten, viele Apoptosen und Mitosen
S1446-11	Sehr zellreich, alle Zellreihen vorhanden, auffällig viele Blasten, viele Apoptosen und Mitosen

¹ Tgb.-Nr.: Tagebuchnummer

Tabelle 9.1.3.2: Befunde der histologischen Untersuchung des Knochenmarks der Katzengruppe „andere“.

Tgb.-Nr.¹	Pathologisch-histologische Befunde im Knochenmark
S731-10	Sehr zellreich, alle Zellreihen vorhanden, akute Stauung/Sinushyperämie
S743-10	Zellarm (überwiegend Fettmark), alle Zellreihen vorhanden, reifere Vorläuferzellen
S745-10	Zellreich, alle Zellreihen vorhanden, überwiegend Erythropoese
S862-10	Sehr zellreich, alle Zellreihen vorhanden, überwiegend Erythropoese, viele Plasmazellen
S1095-10	Zellarm (überwiegend Fettmark), alle Zellreihen vorhanden
S1159-10	Mäßig zellreich, alle Zellreihen vorhanden, auffällig viele Blasten
S1464-10	Zellarm (überwiegend Fettmark), alle Zellreihen vorhanden
S1533-10	Zellarm (überwiegend Fettmark), alle Zellreihen vorhanden, reifere Vorläuferzellen
S617-11	Sehr zellreich, alle Zellreihen vorhanden, auffällig viele Blasten, überwiegend Erythropoese, viele Apoptosen und Mitosen, viele Plasmazellen
S947-11	Mäßig zellreich, alle Zellreihen vorhanden, akute Stauung/Sinushyperämie
S1432-11	Zellreich, alle Zellreihen vorhanden, auffällig viele Blasten, einige Apoptosen und Mitosen

¹ Tgb.-Nr.: Tagebuchnummer**Tabelle 9.1.3.3:** Befunde der histologischen Untersuchung des Knochenmarks der „gesunden“ Katzen.

Tgb.-Nr.¹	Pathologisch-histologische Befunde im Knochenmark
S609-10	Sehr zellreich, alle Zellreihen vorhanden, überwiegend Erythropoese, reifere Vorläuferzellen
S628-10	Zellarm (überwiegend Fettmark), alle Zellreihen vorhanden, überwiegend Erythropoese, viele Plasmazellen
S841-10	Mäßig zellreich, alle Zellreihen vorhanden, viele Apoptosen, überwiegend Erythropoese
S871-10	Zellarm (überwiegend Fettmark), alle Zellreihen vorhanden, viele eosinophile Vorläuferzellen
S1445-10	Zellarm (überwiegend Fettmark), alle Zellreihen vorhanden, auffällig viele Blasten, überwiegend Erythropoese
S276-11	Zellarm (überwiegend Fettmark), alle Zellreihen vorhanden, viele Plasmazellen
S842-11	Zellarm (überwiegend Fettmark), alle Zellreihen vorhanden, akute Stauung/Sinushyperämie, Erythrophagozytose, viele Plasmazellen
S1001-11	Zellarm (überwiegend Fettmark), alle Zellreihen vorhanden, akute Stauung/Sinushyperämie

¹ Tgb.-Nr.: Tagebuchnummer

Tabelle 9.1.3.4: Befunde der histologischen Untersuchung des Knochenmarks der Katzen mit entzündlichen Veränderungen aufgrund einer Entzündung/Infektion außer FIP.

Tgb.-Nr. ¹	Pathologisch-histologische Befunde im Knochenmark
S242-10	Sehr zellreich, alle Zellreihen vorhanden, auffällig viele Blasten
S1078-10	Zellarm (überwiegend Fettmark), alle Zellreihen vorhanden (im Randbereich)
S1079-10	Sehr zellreich, alle Zellreihen vorhanden, auffällig viele Blasten
S1341-10	Zellreich, alle Zellreihen vorhanden, wenige Megakaryozyten, akute Stauung/Sinushyperämie, Erythrophagozytose
S1440-10	Mäßig zellreich, alle Zellreihen vorhanden, viele Plasmazellen
S1485-10	Zellreich, alle Zellreihen vorhanden, akute Stauung/Sinushyperämie, -ödem und Fibrin, Gefäßthromben, Erythrophagozytose, viele Plasmazellen,
S1519-10	Sehr zellreich, alle Zellreihen vorhanden, auffällig viele Blasten
S79-11	Sehr zellreich, alle Zellreihen vorhanden, überwiegend Erythropoese
S337-11	Zellarm (überwiegend Fettmark), alle Zellreihen vorhanden, viele Plasmazellen
S618-11	Mäßig zellreich, alle Zellreihen vorhanden, akute Stauung/Sinushyperämie, viele Plasmazellen
S888-11	Sehr zellreich, alle Zellreihen vorhanden, auffällig viele Blasten, viele Apoptosen und Mitosen, Erythrophagozytose
S898-11	Zellreich, alle Zellreihen vorhanden, auffällig viele Blasten, viele Apoptosen und Mitosen, Erythrophagozytose
S992-11	Mäßig zellreich, alle Zellreihen vorhanden, akute Stauung/Sinushyperämie
S1015-11	Mäßig zellreich, alle Zellreihen vorhanden
S1323-11	Zellreich, alle Zellreihen vorhanden, auffällig viele Blasten, viele Apoptosen und Mitosen
S1333-11	Zellreich, alle Zellreihen vorhanden, auffällig viele Blasten, viele Apoptosen und Mitosen

¹Tgb.-Nr.: Tagebuchnummer

Tabelle 9.1.3.5: Befunde der histologischen Untersuchung des Knochenmarks der Katzen mit Neoplasien.

Tgb.-Nr. ¹	Pathologisch-histologische Befunde im Knochenmark
S772-10	Zellarm (überwiegend Fettmark), alle Zellreihen vorhanden
S1082-10	Zellarm (überwiegend Fettmark), alle Zellreihen vorhanden (im Randbereich), viele eosinophile Vorläuferzellen
S1109-10	Mäßig zellreich, alle Zellreihen vorhanden
S1600-10	Mäßig zellreich, alle Zellreihen vorhanden, auffällig viele Blasten, überwiegend Erythropoese
S180-11	Mäßig zellreich, alle Zellreihen vorhanden, überwiegend Erythropoese, viele Plasmazellen
S526-11	Zellreich, alle Zellreihen vorhanden
S645-11	Mäßig zellreich, alle Zellreihen vorhanden, überwiegend Erythropoese
S890-11	Zellreich, alle Zellreihen vorhanden, akute Stauung/Sinushyperämie, Erythrophagozytose
S1007-11	Zellreich, alle Zellreihen vorhanden
S1347-11	Mäßig zellreich, alle Zellreihen vorhanden, überwiegend Myelopoese

¹ Tgb.-Nr.: Tagebuchnummer

Tabelle 9.1.4: Auflistung der für die statistische Auswertung verwandten errechneten (siehe Tabellen 9.1.4.1 und 9.1.4.2) und absoluten (siehe Tabellen 9.1.4.3 und 9.1.4.4) Werte für die Knochenmarksproben der FIP-Katzen.

Tabelle 9.1.4.1: Auflistung aller für die statistische Auswertung verwandten errechneten Werte des Röhrenmarks der FIP-Katzen (Angaben der verschiedenen Werte in % bzw. Zelldichte pro mm²).

Tgb.-Nr. ¹	Anteil der KM-Fläche (%)	Megakaryozyten-dichte (pro mm ²)	Anteil IL-6 positiver Zellen (%) ²	Anteil Apoptosen (%) ³	Anteil Mitosen (%) ⁴
S1300-09	70,9050513	39,0438247	13,6095593	16,5425202	0,3258845
S1375-09	73,5532462	41,7624521	15,3611836	19,1688425	0,3046127
S1378-09	55,4741044	156,3451777	9,1159376	22,3921689	0,4894463
S1466-09	80,6611596	75,5725191	13,6783734	32,8712261	0,6777572
S12-10	90,0273829	21,9435737	14,1879486	8,3124687	0,2169922
S13-10	62,4273461	47,0588235	9,3721286	9,6784074	0,2909648
S144-10	87,9615329	72,1153846	11,1926221	24,5650807	0,6916789
S158-10	97,6816185	53,7572254	7,9378925	25,7850663	0,4710398
S221-10	74,7029451	64,5283019	20,1601671	18,2451253	0,6267409
S277-10	91,9011739	31,6923077	20,3399328	16,7725065	0,6163616
S367-10	90,4575322	217,7489177	20,7667210	17,4225122	0,8646003
S391-10	34,2039952	36,3636364	2,9709656	19,1087103	0,4388926
S518-10	100,0000000	33,3333333	9,6370265	23,0305912	0,8717705
S1345-10	64,1543042	71,3004484	15,0709220	20,7003546	0,2659574
S1349-10	53,0839927	81,0344828	18,8347564	25,6654947	0,4018081
S1448-10	48,4019616	88,9534884	13,7043393	17,2836480	0,3432214
S1534-10	97,8318712	85,0144092	23,8372093	16,4298019	0,5383290
S1563-10	28,1464321	174,7474747	22,3318070	13,7724551	0,5988024
S1768-10	80,3159386	94,1379310	11,0465116	21,3953488	0,2131783
S53-11	96,0276809	91,7647059	9,5671153	15,7511822	0,2182612
S228-11	52,5240386	154,3010753	6,1405557	21,0833528	0,4669624
S339-11	39,4622339	107,9136691	16,0336012	9,3133674	0,1460920
S620-11	65,9030916	57,2649573	9,3428345	9,3164423	0,3694906
S653-11	95,4904814	53,8940810	7,2304833	14,2750929	0,6505576
S683-11	81,1648606	80,5555556	14,3213729	10,0156006	0,6240250
S771-11	92,3315116	36,3914373	15,1929260	15,6591640	0,8199357
S895-11	94,8205361	59,5238095	20,4821104	13,1443299	0,6823217
S1045-11	97,4288383	118,5534591	12,0233288	12,5616869	0,3589053
S1156-11	71,2619608	122,8448276	8,2056352	13,0746416	0,7909046
S1217-11	71,0017214	169,4323144	5,9803922	21,2009804	0,4656863
S1374-11	32,6156834	243,9655172	32,7904792	6,6395240	0,2192296
S1446-11	72,3700730	50,1945525	42,3198198	12,6351351	0,3828829

¹ Tgb.-Nr.: Tagebuchnummer

^{2,3,4}: Anteil IL-6-positiver Zellen/Zellen mit Apoptosen/Mitosen von der Gesamtzellzahl

Tabelle 9.1.4.2: Auflistung aller für die statistische Auswertung verwandten errechneten Werte des spongiösen Knochenmarks der FIP-Katzen (Angaben der verschiedenen Werte in % bzw. Zelldichte pro mm²).

Tgb.-Nr. ¹	Anteil der KM-Fläche (%)	Megakaryozyten-dichte (pro mm ²)	Anteil IL-6 positiver Zellen (%) ²	Anteil Apoptosen (%) ³	Anteil Mitosen (%) ⁴
S1300-09	56,7775054	30,3482587	10,5608157	23,5069192	0,4734159
S1375-09	68,5518657	62,9629630	8,3582090	25,6716418	0,3903559
S1378-09	56,5639639	173,3333333	7,1321993	23,6048941	0,5371531
S1466-09	70,6761351	77,6892430	14,0876565	34,0787120	0,5813953
S12-10	84,0438452	11,7449664	16,2089149	9,8153985	0,3376857
S13-10	72,0413295	22,7450980	6,2665959	10,3823686	0,1327669
S144-10	88,5471309	33,1210191	11,2517581	25,2360860	0,4018485
S158-10	77,9332927	43,8405797	17,5961378	15,4319960	0,1831197
S221-10	59,4650079	89,0995261	15,0134048	18,7667560	0,3574620
S277-10	62,9767996	20,5357143	15,5600100	21,4482586	1,0022551
S367-10	63,9155727	86,7841410	22,8802153	21,0296097	0,7738896
S391-10	51,6058803	16,9398907	3,5888347	13,7350465	0,6202924
S518-10	60,1378140	16,9014085	11,2045821	19,9928405	0,4653660
S1345-10	53,7958019	119,8952880	19,2391780	20,4634893	0,3935286
S1349-10	53,4294251	128,5714286	23,2738095	16,0119048	0,2380952
S1448-10	66,7278383	46,8354430	7,4810606	20,4861111	0,1893939
S1534-10	81,3863728	46,8750000	20,2351485	21,3490099	0,5878713
S1563-10	45,6377354	98,4375000	14,8020113	11,8478944	0,4714016
S1768-10	55,2450481	87,7551020	9,8011364	25,3449675	0,5681818
S53-11	88,7003756	35,0318471	15,0320513	10,2243590	0,0961538
S228-11	55,3763379	105,6122449	14,5006165	18,4956843	0,4192355
S339-11	48,8380164	66,6666667	10,8089097	8,8628370	0,4454865
S620-11	60,2606558	60,2803738	7,3600336	13,8603481	0,8387503
S653-11	58,8020349	89,9038462	10,1521826	10,8930717	0,5606728
S683-11	74,3977186	93,1818182	16,0958296	10,4347826	0,5146406
S771-11	73,8932844	38,9312977	10,8566434	21,7832168	0,8566434
S895-11	49,9983371	130,5084746	11,9943078	17,0766416	0,7928441
S1045-11	83,6098673	106,4102564	17,4283642	11,4798694	0,3083061
S1156-11	83,0793297	60,5442177	9,9479991	14,7411259	0,7234908
S1217-11	46,6735544	118,7878788	7,1746660	23,3547749	0,4205839
S1374-11	60,7585903	97,2093023	16,2769580	10,5788876	0,1362089
S1446-11	58,8095824	43,5406699	32,7157080	14,9059735	0,4977876

¹ Tgb.-Nr.: Tagebuchnummer

^{2,3,4}: Anteil IL-6-positiver Zellen/Zellen mit Apoptosen/Mitosen von der Gesamtzellzahl

Tabelle 9.1.4.3: Auflistung aller absoluten Werte des Röhrenmarks der FIP-Katzen (Fläche des hämatopoetischen Marks in mm² und Anzahl an Megakaryozyten pro 1 Gesichtsfeld (Objektiv x 4); Gesamtzellzahl, Anzahl an Interleukin-6-positiven Zellen, Apoptosen und Mitosen je pro 10 Gesichtsfelder (Objektiv x 40)).

Tgb.-Nr. ¹	Fläche (mm ²)	Anzahl an Megakaryozyten	Gesamtzellzahl	Anzahl an IL-6-positiven Zellen	Anzahl an Apoptosen	Anzahl an Mitosen
S1300-09	2,51	98	6444	877	1066	21
S1375-09	2,61	109	4596	706	881	14
S1378-09	1,97	308	3269	298	732	16
S1466-09	2,61	198	3246	444	1067	22
S12-10	3,19	70	5991	850	498	13
S13-10	2,21	104	6530	612	632	19
S144-10	3,12	225	4771	534	1172	33
S158-10	3,46	186	5732	455	1478	27
S221-10	2,65	171	2872	579	524	18
S277-10	3,25	103	5354	1098	898	33
S367-10	2,31	503	6130	1273	1068	53
S391-10	1,21	44	2962	88	566	13
S518-10	3,54	118	6309	608	1453	55
S1345-10	2,23	159	2436	429	467	6
S1349-10	1,74	141	1991	375	511	8
S1448-10	1,72	153	4079	559	705	14
S1534-10	3,47	295	4644	1107	763	25
S1563-10	0,99	173	2839	634	391	17
S1768-10	2,85	273	5160	570	1104	11
S53-11	3,40	312	5498	526	866	12
S228-11	1,86	287	4283	263	903	20
S339-11	1,39	150	2738	439	255	4
S620-11	2,34	134	7578	708	706	28
S653-11	3,21	173	5380	389	768	35
S683-11	2,88	232	6410	918	642	40
S771-11	3,27	119	6220	945	974	51
S895-11	3,36	200	6596	1351	867	45
S1045-11	3,18	377	6687	804	840	24
S1156-11	2,32	285	4046	332	529	32
S1217-11	2,29	388	4080	244	865	19
S1374-11	1,16	283	3193	1047	212	7
S1446-11	2,57	129	4440	1879	561	17

¹ Tgb.-Nr.: Tagebuchnummer

Tabelle 9.1.4.4: Auflistung aller absoluten Werte des spongösen Knochenmarks der FIP-Katzen (Fläche des hämatopoetischen Marks in mm² und Anzahl an Megakaryozyten pro 1 Gesichtsfeld (Objektiv x 4); Gesamtzellzahl, Anzahl an Interleukin-6-positiven Zellen, Apoptosen und Mitosen je pro 10 Gesichtsfelder (Objektiv x 40)).

Tgb.-Nr. ¹	Fläche (mm ²)	Anzahl an Megakaryozyten	Gesamtzellzahl	Anzahl an IL-6-positiven Zellen	Anzahl an Apoptosen	Anzahl an Mitosen
S1300-09	2,01	61	5492	580	1291	26
S1375-09	2,43	153	4355	364	1118	17
S1378-09	1,50	260	3351	239	791	18
S1466-09	2,51	195	2236	315	762	13
S12-10	2,98	35	4442	720	436	15
S13-10	2,55	58	3766	236	391	5
S144-10	3,14	104	4977	560	1256	20
S158-10	2,76	121	6007	1057	927	11
S221-10	2,11	188	3357	504	630	12
S277-10	2,24	46	3991	621	856	40
S367-10	2,27	197	2972	680	625	23
S391-10	1,83	31	2257	81	310	14
S518-10	2,13	36	5587	626	1117	26
S1345-10	1,91	229	2287	440	468	9
S1349-10	1,89	243	1680	391	269	4
S1448-10	2,37	111	3168	237	649	6
S1534-10	2,88	135	3232	654	690	19
S1563-10	1,28	126	3182	471	377	15
S1768-10	1,96	172	4928	483	1249	28
S53-11	3,14	110	3120	469	319	3
S228-11	1,96	207	4055	588	750	17
S339-11	1,60	108	4265	461	378	19
S620-11	2,14	129	4769	351	661	40
S653-11	2,08	187	4994	507	544	28
S683-11	2,64	246	5635	907	588	29
S771-11	2,62	102	5720	621	1246	49
S895-11	1,77	231	4919	590	840	39
S1045-11	2,34	249	5514	961	633	17
S1156-11	2,94	178	4423	440	652	32
S1217-11	1,65	196	4042	290	944	17
S1374-11	2,15	209	4405	717	466	6
S1446-11	2,09	91	3616	1183	539	18

¹ Tgb.-Nr.: Tagebuchnummer

Tabelle 9.1.5: Auflistung der für die statistische Auswertung verwandten errechneten (siehe Tabellen 9.1.5.1 und 9.1.5.2) und absoluten (siehe Tabellen 9.1.5.3 und 9.1.5.4) Werte für die Knochenmarksproben der Katzensgruppe „andere“.

Tabelle 9.1.5.1: Auflistung aller für die statistische Auswertung verwandten errechneten Werte des Röhrenmarks der Katzensgruppe „andere“ (Angaben der verschiedenen Werte in % bzw. Zelldichte pro mm²).

Tgb.-Nr. ¹	Anteil der KM-Fläche (%)	Megakaryozyten-dichte (pro mm ²)	Anteil IL-6 positiver Zellen (%) ²	Anteil Apoptosen (%) ³	Anteil Mitosen (%) ⁴
S731-10	84,1331813	87,5000000	15,1290732	21,6885315	0,5078290
S743-10	27,1221248	114,5833333	19,7864769	17,0818505	0,7829181
S745-10	67,8741798	71,7842324	28,2462328	8,2398205	0,4168003
S862-10	97,0626485	27,0348837	19,8760651	16,2354764	0,3253292
S1095-10	14,6080660	126,9230769	30,1647655	7,9425433	0,1267427
S1159-10	45,7748054	178,9473684	16,4977916	13,9516758	0,2598077
S1464-10	22,8629192	151,8518519	32,2514574	9,5635733	0,1417993
S1533-10	15,1283577	162,9629630	13,6666667	14,0000000	0,5833333
S617-11	82,8610296	35,7142857	7,6661815	8,4586770	0,4528546
S947-11	29,8720301	122,6415094	54,1813899	7,8916372	0,4122497
S1432-11	52,9650413	79,2553191	19,8088843	6,0175620	0,1291322

¹Tgb.-Nr.: Tagebuchnummer

^{2,3,4}: Anteil IL-6-positiver Zellen/Zellen mit Apoptosen/Mitosen von der Gesamtzellzahl

Tabelle 9.1.5.2: Auflistung aller für die statistische Auswertung verwandten errechneten Werte des spongiösen Knochenmarks der Katzensgruppe „andere“ (Angaben der verschiedenen Werte in % bzw. Zelldichte pro mm²).

Tgb.-Nr. ¹	Anteil der KM-Fläche (%)	Megakaryozyten-dichte (pro mm ²)	Anteil IL-6 positiver Zellen (%) ²	Anteil Apoptosen (%) ³	Anteil Mitosen (%) ⁴
S731-10	84,1331813	87,5000000	15,1290732	21,6885315	0,5078290
S743-10	27,1221248	114,5833333	19,7864769	17,0818505	0,7829181
S745-10	67,8741798	71,7842324	28,2462328	8,2398205	0,4168003
S862-10	97,0626485	27,0348837	19,8760651	16,2354764	0,3253292
S1095-10	14,6080660	126,9230769	30,1647655	7,9425433	0,1267427
S1159-10	45,7748054	178,9473684	16,4977916	13,9516758	0,2598077
S1464-10	22,8629192	151,8518519	32,2514574	9,5635733	0,1417993
S1533-10	15,1283577	162,9629630	13,6666667	14,0000000	0,5833333
S617-11	82,8610296	35,7142857	7,6661815	8,4586770	0,4528546
S947-11	29,8720301	122,6415094	54,1813899	7,8916372	0,4122497
S1432-11	52,9650413	79,2553191	19,8088843	6,0175620	0,1291322

¹Tgb.-Nr.: Tagebuchnummer

^{2,3,4}: Anteil IL-6-positiver Zellen/Zellen mit Apoptosen/Mitosen von der Gesamtzellzahl

Tabelle 9.1.5.3: Auflistung aller absoluten Werte des Röhrenmarks der Katzensgruppe „andere“ (Fläche des hämatopoetischen Marks in mm² und Anzahl an Megakaryozyten pro 1 Gesichtsfeld (Objektiv x 4); Gesamtzellzahl, Anzahl an Interleukin-6-positiven Zellen, Apoptosen und Mitosen je pro 10 Gesichtsfelder (Objektiv x 40)).

Tgb.-Nr. ¹	Fläche (mm ²)	Anzahl an Mega-karyozyten	Gesamt-zellzahl	Anzahl an IL-6-positiven Zellen	Anzahl an Apoptosen	Anzahl an Mitosen
S731-10	2,88	252	4726	715	1025	24
S743-10	0,96	110	1405	278	240	11
S745-10	2,41	173	3119	881	257	13
S862-10	3,44	93	6455	1283	1048	21
S1095-10	0,52	66	2367	714	188	3
S1159-10	1,52	272	3849	635	537	10
S1464-10	0,81	123	6347	2047	607	9
S1533-10	0,54	88	1200	164	168	7
S617-11	2,94	105	6183	474	523	28
S947-11	1,06	130	1698	920	134	7
S1432-11	1,88	149	3872	767	233	5

¹ Tgb.-Nr.: Tagebuchnummer

Tabelle 9.1.5.4: Auflistung aller absoluten Werte des spongiösen Knochenmarks der Katzensgruppe „andere“ (Fläche des hämatopoetischen Marks in mm² und Anzahl an Megakaryozyten pro 1 Gesichtsfeld (Objektiv x 4); Gesamtzellzahl, Anzahl an Interleukin-6-positiven Zellen, Apoptosen und Mitosen je pro 10 Gesichtsfelder (Objektiv x 40)).

Tgb.-Nr. ¹	Fläche (mm ²)	Anzahl an Mega-karyozyten	Gesamt-zellzahl	Anzahl an IL-6-positiven Zellen	Anzahl an Apoptosen	Anzahl an Mitosen
S731-10	2,47	117	3202	709	801	12
S743-10	0,86	121	2247	330	410	26
S745-10	0,84	121	2436	575	308	12
S862-10	3,16	129	5855	1029	730	20
S1095-10	1,11	106	2859	484	235	6
S1159-10	1,93	153	5256	1068	683	10
S1464-10	1,25	109	5015	1124	550	8
S1533-10	0,55	109	1763	223	173	12
S617-11	2,64	90	6096	453	500	24
S947-11	1,06	165	3260	353	245	7
S1432-11	1,63	159	5676	1151	365	6

¹ Tgb.-Nr.: Tagebuchnummer

Tabelle 9.1.6: Auflistung der für die statistische Auswertung verwandten errechneten (siehe Tabellen 9.1.6.1 und 9.1.6.2) und absoluten (siehe Tabellen 9.1.6.3 und 9.1.6.4) Werte für die Knochenmarksproben der „gesunden“ Katzen.

Tabelle 9.1.6.1: Auflistung aller für die statistische Auswertung verwandten errechneten Werte des Röhrenmarks der „gesunden“ Katzen (Angaben der verschiedenen Werte in % bzw. Zelldichte pro mm²).

Tgb.-Nr. ¹	Anteil der KM-Fläche (%)	Megakaryozyten-dichte (pro mm ²)	Anteil IL-6 positiver Zellen (%) ²	Anteil Apoptosen (%) ³	Anteil Mitosen (%) ⁴
S609-10	79,4793219	112,5490196	16,8929343	5,9858068	0,2931194
S628-10	13,2740828	231,9148936	9,1720529	3,5703293	0,4924592
S841-10	34,4785468	93,4426230	21,3665534	8,8712722	0,5662514
S871-10	27,3085977	201,0309278	13,4780828	10,6513724	0,4916018
S1445-10	19,7315050	140,0000000	13,9301485	16,1380971	0,1605781
S276-11	21,9399922	156,4102564	45,0000000	16,1684783	0,1902174
S842-11	9,8603463	154,2857143	50,0448029	4,8387097	0,2240143
S1001-11	28,0450481	150,5050505	22,4144017	11,8602188	0,6706671

¹ Tgb.-Nr.: Tagebuchnummer

^{2,3,4}: Anteil IL-6-positiver Zellen/Zellen mit Apoptosen/Mitosen von der Gesamtzellzahl

Tabelle 9.1.6.2: Auflistung aller für die statistische Auswertung verwandten errechneten Werte des spongiösen Knochenmarks der „gesunden“ Katzen (Angaben der verschiedenen Werte in % bzw. Zelldichte pro mm²).

Tgb.-Nr. ¹	Anteil der KM-Fläche (%)	Megakaryozyten-dichte (pro mm ²)	Anteil IL-6 positiver Zellen (%) ²	Anteil Apoptosen (%) ³	Anteil Mitosen (%) ⁴
S609-10	68,8175207	75,8771930	22,8739003	7,1283555	0,3383713
S628-10	29,1854860	81,5533981	11,9340373	3,4861854	0,2748445
S841-10	34,7037278	57,7235772	15,4868387	6,6189624	0,2555584
S871-10	44,6781865	131,6455696	29,5388350	5,1213592	0,2427184
S1445-10	65,6936200	30,4721030	17,7457518	13,8524414	0,1720800
S276-11	20,6730079	187,6712329	32,2599031	19,4642348	0,1709889
S842-11	25,7864030	131,8681319	24,8648649	5,1597052	0,5405405
S1001-11	66,3017610	100,0000000	27,6138362	13,3672073	0,3517686

¹ Tgb.-Nr.: Tagebuchnummer

^{2,3,4}: Anteil IL-6-positiver Zellen/Zellen mit Apoptosen/Mitosen von der Gesamtzellzahl

Tabelle 9.1.6.3: Auflistung aller absoluten Werte des Röhrenmarks der „gesunden“ Katzen (Fläche des hämatopoetischen Marks in mm² und Anzahl an Megakaryozyten pro 1 Gesichtsfeld (Objektiv x 4); Gesamtzellzahl, Anzahl an Interleukin-6-positiven Zellen, Apoptosen und Mitosen je pro 10 Gesichtsfelder (Objektiv x 40)).

Tgb.-Nr. ¹	Fläche (mm ²)	Anzahl an Megakaryozyten	Gesamtzellzahl	Anzahl an IL-6-positiven Zellen	Anzahl an Apoptosen	Anzahl an Mitosen
S609-10	2,55	287	6482	1095	388	19
S628-10	0,47	109	3249	298	116	16
S841-10	1,22	114	2649	566	235	15
S871-10	0,97	195	2441	329	260	12
S1445-10	0,69	98	2491	347	402	4
S276-11	0,78	122	3680	1656	595	7
S842-11	0,35	54	2232	1117	108	5
S1001-11	0,99	149	2833	635	336	19

¹ Tgb.-Nr.: Tagebuchnummer

Tabelle 9.1.6.4: Auflistung aller absoluten Werte des spongiösen Knochenmarks der „gesunden“ Katzen (Fläche des hämatopoetischen Marks in mm² und Anzahl an Megakaryozyten pro 1 Gesichtsfeld (Objektiv x 4); Gesamtzellzahl, Anzahl an Interleukin-6-positiven Zellen, Apoptosen und Mitosen je pro 10 Gesichtsfelder (Objektiv x 40)).

Tgb.-Nr. ¹	Fläche (mm ²)	Anzahl an Megakaryozyten	Gesamtzellzahl	Anzahl an IL-6-positiven Zellen	Anzahl an Apoptosen	Anzahl an Mitosen
S609-10	2,28	173	4433	1014	316	15
S628-10	1,03	84	6913	825	241	19
S841-10	1,23	71	3913	606	259	10
S871-10	1,58	208	4120	1217	211	10
S1445-10	2,33	71	4649	825	644	8
S276-11	0,73	137	3509	1132	683	6
S842-11	2,63	120	4070	1012	210	22
S1001-11	2,27	227	5117	1413	684	18

¹ Tgb.-Nr.: Tagebuchnummer

Tabelle 9.1.7: Auflistung der für die statistische Auswertung verwandten errechneten (siehe Tabellen 9.1.7.1 und 9.1.7.2) und absoluten (siehe Tabellen 9.1.7.3 und 9.1.7.4) Werte für die Knochenmarksproben der Katzen mit entzündlichen Veränderungen aufgrund einer Entzündung/Infektion außer FIP.

Tabelle 9.1.7.1: Auflistung aller für die statistische Auswertung verwandten errechneten Werte des Röhrenmarks der Katzen mit entzündlichen Veränderungen aufgrund einer Entzündung/Infektion außer FIP (Angaben der verschiedenen Werte in % bzw. Zelldichte pro mm²).

Tgb.-Nr. ¹	Anteil der KM-Fläche (%)	Megakaryozyten-dichte (pro mm ²)	Anteil IL-6 positiver Zellen (%) ²	Anteil Apoptosen (%) ³	Anteil Mitosen (%) ⁴
S242-10	81,4285365	104,1522491	13,0711714	17,0866796	0,4430906
S1078-10	14,8934266	143,3962264	17,9307934	10,3460329	0,3145753
S1079-10	90,8970897	55,9006211	18,9679548	8,3411876	0,5890669
S1341-10	99,4675596	5,0991501	20,6438069	8,8873338	0,2799160
S1440-10	38,1524413	67,4074074	8,6674969	12,7272727	0,7970112
S1485-10	64,4636373	40,6113537	11,1209570	19,2290651	0,2215330
S1519-10	71,9685511	88,4920635	20,7053001	19,7772737	0,4743246
S79-11	97,3072545	72,4637681	17,7241548	21,3988241	0,2082313
S337-11	19,9870062	78,8732394	9,3482748	6,4582719	0,2948983
S618-11	39,5957182	72,1428571	17,6622260	14,3102707	0,8165019
S888-11	88,6520289	21,9931271	30,2197802	14,8351648	0,8403361
S898-11	54,5948669	42,2459893	23,8081395	10,3779070	0,5523256
S992-11	96,5115823	92,1052632	12,9265185	11,7089056	0,4813818
S1015-11	36,8807674	182,1138211	50,7256637	10,1946903	0,1061947
S1323-11	52,4858989	76,5027322	15,8306918	14,1525266	0,1864628
S1333-11	57,4665297	128,9215686	44,0664126	13,2008710	0,2721829

¹ Tgb.-Nr.: Tagebuchnummer

^{2,3,4}: Anteil IL-6-positiver Zellen/Zellen mit Apoptosen/Mitosen von der Gesamtzellzahl

Tabelle 9.1.7.2: Auflistung aller für die statistische Auswertung verwandten errechneten Werte des spongiösen Knochenmarks der Katzen mit entzündlichen Veränderungen aufgrund einer Entzündung/Infektion außer FIP (Angaben der verschiedenen Werte in % bzw. Zelldichte pro mm²).

Tgb.-Nr. ¹	Anteil der KM-Fläche (%)	Megakaryozyten-dichte (pro mm ²)	Anteil IL-6 positiver Zellen (%) ²	Anteil Apoptosen (%) ³	Anteil Mitosen (%) ⁴
S242-10	86,5789298	45,9283388	11,7458623	18,4730379	0,2936466
S1078-10	35,5773333	84,1269841	31,0088016	10,2911307	0,1015572
S1079-10	77,2471421	36,1313869	21,5056400	8,9749877	0,1961746
S1341-10	90,8360351	9,6273292	17,9746835	8,9873418	0,3797468
S1440-10	67,3751478	63,5983264	5,6308962	31,2794811	0,8254717
S1485-10	61,2205216	30,4147465	17,3285199	16,6064982	0,0000000
S1519-10	63,7714033	52,2123894	13,2481665	14,1708067	0,3075467
S79-11	88,9565943	53,6507937	7,8779971	21,0895449	0,1467950
S337-11	71,5881441	65,4970760	16,9676927	8,0895446	0,3307047
S618-11	62,4229619	48,4162896	12,5244618	13,4637965	1,1741683
S888-11	57,1208932	37,6237624	12,0392157	22,4313725	0,5882353
S898-11	78,9676775	28,7401575	12,3263450	11,4170245	0,9850972
S992-11	42,1381410	159,7315436	15,7397196	15,1882779	0,2205767
S1015-11	45,5784403	98,1481481	33,4038869	8,4856648	0,1924187
S1323-11	42,8347374	100,8064516	27,1593945	12,1772039	0,2894034
S1333-11	65,6435729	81,5450644	22,2222222	12,9730824	0,3440599

¹ Tgb.-Nr.: Tagebuchnummer

^{2,3,4}: Anteil IL-6-positiver Zellen/Zellen mit Apoptosen/Mitosen von der Gesamtzellzahl

Tabelle 9.1.7.3: Auflistung aller absoluten Werte des Röhrenmarks der Katzen mit entzündlichen Veränderungen aufgrund einer Entzündung/Infektion außer FIP (Fläche des hämatopoetischen Marks in mm² und Anzahl an Megakaryozyten pro 1 Gesichtsfeld (Objektiv x 4); Gesamtzellzahl, Anzahl an Interleukin-6-positiven Zellen, Apoptosen und Mitosen je pro 10 Gesichtsfelder (Objektiv x 40)).

Tgb.-Nr. ¹	Fläche (mm ²)	Anzahl an Megakaryozyten	Gesamtzellzahl	Anzahl an IL-6-positiven Zellen	Anzahl an Apoptosen	Anzahl an Mitosen
S242-10	2,89	301	3611	472	617	16
S1078-10	0,53	76	2861	513	296	9
S1079-10	3,22	180	4244	805	354	25
S1341-10	3,53	18	1429	295	127	4
S1440-10	1,35	91	4015	348	511	32
S1485-10	2,23	93	2257	251	434	5
S1519-10	2,52	223	4849	1004	959	23
S79-11	3,45	250	8164	1447	1747	17
S337-11	2,84	56	3391	317	219	10
S618-11	1,40	101	2327	411	333	19
S888-11	2,91	64	3094	935	459	26
S898-11	1,87	79	3440	819	357	19
S992-11	3,42	315	7063	913	827	34
S1015-11	1,23	224	2825	1433	288	3
S1323-11	1,83	140	5363	849	759	10
S1333-11	2,04	263	3674	1619	485	10

¹Tgb.-Nr.: Tagebuchnummer

Tabelle 9.1.7.4: Auflistung aller absoluten Werte des spongiösen Knochenmarks der Katzen mit entzündlichen Veränderungen aufgrund einer Entzündung/Infektion außer FIP (Fläche des hämatopoetischen Marks in mm² und Anzahl an Megakaryozyten pro 1 Gesichtsfeld (Objektiv x 4); Gesamtzellzahl, Anzahl an Interleukin-6-positiven Zellen, Apoptosen und Mitosen je pro 10 Gesichtsfelder (Objektiv x 40)).

Tgb.-Nr. ¹	Fläche (mm ²)	Anzahl an Megakaryozyten	Gesamtzellzahl	Anzahl an IL-6-positiven Zellen	Anzahl an Apoptosen	Anzahl an Mitosen
S242-10	3,07	141	3746	440	692	11
S1078-10	1,26	106	2954	916	304	3
S1079-10	2,74	99	4078	877	366	8
S1341-10	3,22	31	790	142	71	3
S1440-10	2,39	152	3392	191	1061	28
S1485-10	2,17	66	1108	192	184	0
S1519-10	2,26	118	4227	560	599	13
S79-11	3,15	169	6131	483	1293	9
S337-11	1,71	112	3931	667	318	13
S618-11	2,21	107	2555	320	344	30
S888-11	2,02	76	2550	307	572	15
S898-11	2,54	73	3959	488	452	39
S992-11	1,49	238	6347	999	964	14
S1015-11	1,62	159	5197	1736	441	10
S1323-11	1,24	125	4492	1220	547	13
S1333-11	2,33	190	4941	1098	641	17

¹Tgb.-Nr.: Tagebuchnummer

Tabelle 9.1.8: Auflistung der für die statistische Auswertung verwandten errechneten (siehe Tabellen 9.1.8.1 und 9.1.8.2) und absoluten (siehe Tabellen 9.1.8.3 und 9.1.8.4) Werte für die Knochenmarksproben der Katzen mit Neoplasien.

Tabelle 9.1.8.1: Auflistung aller für die statistische Auswertung verwandten errechneten Werte des Röhrenmarks der Katzen mit Neoplasien (Angaben der verschiedenen Werte in % bzw. Zelldichte pro mm²).

Tgb.-Nr. ¹	Anteil der KM-Fläche (%)	Megakaryozyten-dichte (pro mm ²)	Anteil IL-6 positiver Zellen (%) ²	Anteil Apoptosen (%) ³	Anteil Mitosen (%) ⁴
S772-10	20,5107521	103,2258065	10,0167745	8,3393242	0,5990894
S1082-10	10,2256285	130,5555556	15,8208955	5,4726368	0,2487562
S1109-10	36,2039386	128,9062500	19,9435228	5,9301094	0,0705965
S1600-10	37,4264736	200,7518797	22,9948365	16,5576592	0,7917384
S180-11	35,0066966	202,4193548	19,1176471	9,0112641	0,0938673
S526-11	64,3971713	89,4736842	38,8520971	11,0375276	0,1716949
S645-11	29,8053244	116,9811321	47,7132580	4,0853032	0,3854060
S890-11	58,4557275	92,2705314	36,0539629	15,4131535	0,6070826
S1007-11	58,8255185	117,7033493	14,5620023	8,7978764	0,3792188
S1347-11	40,7533782	88,0597015	7,1452875	14,0523988	0,7145288

¹ Tgb.-Nr.: Tagebuchnummer

^{2,3,4}: Anteil IL-6-positiver Zellen/Zellen mit Apoptosen/Mitosen von der Gesamtzellzahl

Tabelle 9.1.8.2: Auflistung aller für die statistische Auswertung verwandten errechneten Werte des spongiösen Knochenmarks der Katzen mit Neoplasien (Angaben der verschiedenen Werte in % bzw. Zelldichte pro mm²).

Tgb.-Nr. ¹	Anteil der KM-Fläche (%)	Megakaryozyten-dichte (pro mm ²)	Anteil IL-6 positiver Zellen (%) ²	Anteil Apoptosen (%) ³	Anteil Mitosen (%) ⁴
S772-10	47,9407602	63,5294118	6,6583541	9,5760599	0,4738155
S1082-10	49,4952096	66,8571429	11,7494039	4,2488619	0,1517451
S1109-10	56,3929110	47,7386935	16,8703667	8,7357243	0,1602885
S1600-10	54,7276650	115,5080214	8,0857085	16,8991308	0,6872852
S180-11	24,9574679	147,1910112	35,6741573	8,1460674	0,1605136
S526-11	54,9899440	124,1025641	31,4546343	7,1347125	0,1628930
S645-11	19,3822038	254,6875000	27,4051192	3,9276258	0,3309797
S890-11	62,6615687	111,2612613	26,0834990	11,9483101	0,2783300
S1007-11	45,5839575	98,7654321	27,7151762	10,4531287	0,5993766
S1347-11	68,3218677	85,8585859	17,1990172	10,8722359	0,3071253

¹ Tgb.-Nr.: Tagebuchnummer

^{2,3,4}: Anteil IL-6-positiver Zellen/Zellen mit Apoptosen/Mitosen von der Gesamtzellzahl

Tabelle 9.1.8.3: Auflistung aller absoluten Werte des Röhrenmarks der Katzen mit Neoplasien (Fläche des hämatopoetischen Marks in mm² und Anzahl an Megakaryozyten pro 1 Gesichtsfeld (Objektiv x 4); Gesamtzellzahl, Anzahl an Interleukin-6-positiven Zellen, Apoptosen und Mitosen je pro 10 Gesichtsfelder (Objektiv x 40)).

Tgb.-Nr. ¹	Fläche (mm ²)	Anzahl an Mega-karyozyten	Gesamtzellzahl	Anzahl an IL-6-positiven Zellen	Anzahl an Apoptosen	Anzahl an Mitosen
S772-10	0,62	64	4173	418	348	25
S1082-10	0,36	47	2010	318	110	5
S1109-10	1,28	165	2833	565	168	2
S1600-10	1,33	267	2905	668	481	23
S180-11	1,24	251	3196	611	288	3
S526-11	2,28	204	4077	1584	450	7
S645-11	1,06	124	3892	1857	159	15
S890-11	2,07	191	2965	1069	457	18
S1007-11	2,09	246	2637	384	232	10
S1347-11	1,34	118	2939	210	413	21

¹Tgb.-Nr.: Tagebuchnummer

Tabelle 9.1.8.4: Auflistung aller absoluten Werte des spongiösen Knochenmarks der Katzen mit Neoplasien (Fläche des hämatopoetischen Marks in mm² und Anzahl an Megakaryozyten pro 1 Gesichtsfeld (Objektiv x 4); Gesamtzellzahl, Anzahl an Interleukin-6-positiven Zellen, Apoptosen und Mitosen je pro 10 Gesichtsfelder (Objektiv x 40)).

Tgb.-Nr. ¹	Fläche (mm ²)	Anzahl an Mega-karyozyten	Gesamtzellzahl	Anzahl an IL-6-positiven Zellen	Anzahl an Apoptosen	Anzahl an Mitosen
S772-10	1,70	108	4010	267	384	19
S1082-10	1,75	117	4613	542	196	7
S1109-10	1,99	95	4991	842	436	8
S1600-10	1,87	216	4947	400	836	34
S180-11	0,89	131	2492	889	203	4
S526-11	1,95	242	6139	1931	438	10
S645-11	0,64	163	4532	1242	178	15
S890-11	2,22	247	5030	1312	601	14
S1007-11	1,62	160	4171	1156	436	25
S1347-11	1,98	170	3256	560	354	10

¹Tgb.-Nr.: Tagebuchnummer

Tabelle 9.1.9: Tabellarische Übersicht der semiquantitativen Analyse am Knochenmark (Röhrenmark und spongiöses Knochenmark) in den verschiedenen Katzensgruppen.

Tabelle 9.1.9.1: Tabellarische Übersicht der semiquantitativen Analyse am Knochenmark (Röhrenmark und spongiöses Knochenmark) der FIP-Katzen.

Tgb.-Nr. ¹	Anteil der geschätzten Fläche im Röhrenmark ²	Anteil der geschätzten Fläche im spongiösen Knochenmark ²
S1300-09	+++	++
S1375-09	+++	++
S1378-09	++	++
S1466-09	+++	+++
S12-10	+++	+++
S13-10	++	+++
S144-10	+++	+++
S158-10	+++	+++
S221-10	+++	++
S277-10	+++	++
S367-10	+++	++
S391-10	+	++
S518-10	+++	++
S1345-10	++	++
S1349-10	++	++
S1448-10	+	++
S1534-10	+++	+++
S1563-10	(+)	+
S1768-10	+++	++
S53-11	+++	+++
S228-11	++	++
S339-11	+	+
S620-11	++	++
S653-11	+++	++
S683-11	+++	+++
S771-11	+++	+++
S895-11	+++	++
S1045-11	+++	+++
S1156-11	+++	+++
S1217-11	+++	+
S1374-11	+	++
S1446-11	+++	++

¹ Tgb.-Nr.: Tagebuchnummer; ² +++: >70 %, ++: >50-70 %, +: >30-50 %, (+): ≤30 % (Anteil hämatopoetisch aktiven Gewebes vom Gesamtknochenmark)

Tabelle 9.1.9.2: Tabellarische Übersicht der semiquantitativen Analyse am Knochenmark (Röhrenmark und spongiöses Knochenmark) der Katzensgruppe „andere“.

Tgb.-Nr. ¹	Anteil der geschätzten Fläche im Röhrenmark ²	Anteil der geschätzten Fläche im spongiösen Knochenmark ²
S731-10	+++	+++
S743-10	(+)	(+)
S745-10	++	(+)
S862-10	+++	+++
S1095-10	(+)	+
S1159-10	+	++
S1464-10	(+)	+
S1533-10	(+)	(+)
S617-11	+++	+++
S947-11	+	+
S1432-11	++	+

¹ Tgb.-Nr.: Tagebuchnummer; ² +++: >70 %, ++: >50-70 %, +: >30-50 %, (+): ≤30 % (Anteil hämatopoetisch aktiven Gewebes vom Gesamtknochenmark)

Tabelle 9.1.9.3: Tabellarische Übersicht der semiquantitativen Analyse am Knochenmark (Röhrenmark und spongiöses Knochenmark) der „gesunden“ Katzen.

Tgb.-Nr. ¹	Anteil der geschätzten Fläche im Röhrenmark ²	Anteil der geschätzten Fläche im spongiösen Knochenmark ²
S609-10	+++	++
S628-10	(+)	(+)
S841-10	+	+
S871-10	(+)	+
S1445-10	(+)	++
S276-11	(+)	(+)
S842-11	(+)	(+)
S1001-11	(+)	++

¹ Tgb.-Nr.: Tagebuchnummer; ² +++: >70 %, ++: >50-70 %, +: >30-50 %, (+): ≤30 % (Anteil hämatopoetisch aktiven Gewebes vom Gesamtknochenmark)

Tabelle 9.1.9.4: Tabellarische Übersicht der semiquantitativen Analyse am Knochenmark (Röhrenmark und spongiöses Knochenmark) der Katzen mit entzündlichen Veränderungen aufgrund einer Entzündung/Infektion außer FIP.

Tgb.-Nr. ¹	Anteil der geschätzten Fläche im Röhrenmark ²	Anteil der geschätzten Fläche im spongiösen Knochenmark ²
S242-10	+++	+++
S1078-10	(+)	+
S1079-10	+++	+++
S1341-10	++	+++
S1440-10	+	++
S1485-10	++	++
S1519-10	+++	++
S79-11	+++	+++
S337-11	(+)	+++
S618-11	+	++
S888-11	+++	++
S898-11	++	+++
S992-11	+	+
S1015-11	+	+
S1323-11	++	+
S1333-11	++	++

¹ Tgb.-Nr.: Tagebuchnummer; ² +++: >70 %, ++: >50-70 %, +: >30-50 %, (+): ≤30 % (Anteil hämatopoetisch aktiven Gewebes vom Gesamtknochenmark)

Tabelle 9.1.9.5: Tabellarische Übersicht der semiquantitativen Analyse am Knochenmark (Röhrenmark und spongiöses Knochenmark) der Katzen mit Neoplasien.

Tgb.-Nr. ¹	Anteil der geschätzten Fläche im Röhrenmark ²	Anteil der geschätzten Fläche im spongiösen Knochenmark ²
S772-10	(+)	+
S1082-10	(+)	++
S1109-10	+	++
S1600-10	+	++
S180-11	+	(+)
S526-11	++	++
S645-11	+	(+)
S890-11	++	++
S1007-11	++	+
S1347-11	+	++

¹ Tgb.-Nr.: Tagebuchnummer; ² +++: >70 %, ++: >50-70 %, +: >30-50 %, (+): ≤30 % (Anteil hämatopoetisch aktiven Gewebes vom Gesamtknochenmark)

Tabelle 9.1.10: Tabellarische Übersicht der erhobenen Auffälligkeiten am Knochenmark (Röhrenmark und spongiöses Knochenmark) in den verschiedenen Katzensgruppen.

Tabelle 9.1.10.1: Tabellarische Übersicht der erhobenen Auffälligkeiten am Knochenmark (Röhrenmark und spongiöses Knochenmark) der FIP-Katzen.

Tgb.-Nr. ¹	Blasten ²	Myelo- poese ³	Erythro- poese ⁴	Mega- karyo- zyten ⁵	Plasma- zellen ⁶	Phago- zytose	Hyper- ämie	Granu- lom
S1300-09	+	-	-	+	-	-	-	-
S1375-09	+	-	-	-	-	-	-	-
S1378-09	+	-	-	-	-	-	-	-
S1466-09	+	-	-	-	-	-	-	-
S12-10	+	-	-	-	-	-	-	-
S13-10	+	+	-	-	-	-	-	-
S144-10	+	-	-	-	-	-	-	-
S158-10	+	-	-	+	-	-	-	-
S221-10	+	-	-	-	+	-	-	-
S277-10	+	-	-	-	-	-	-	+
S367-10	+	-	-	-	-	-	-	+
S391-10	-	-	-	-	+	-	-	-
S518-10	+	+	-	-	-	-	-	-
S1345-10	+	-	-	-	-	-	-	+
S1349-10	+	+	-	-	-	-	-	+
S1448-10	+	-	-	+	-	-	-	-
S1534-10	+	+	-	-	-	-	-	-
S1563-10	-	-	-	-	+	-	-	-
S1768-10	+	+	-	-	-	-	-	-
S53-11	+	-	-	-	-	-	+	-
S228-11	+	-	-	+	-	-	-	-
S339-11	+	-	-	-	-	-	-	-
S620-11	+	-	-	-	-	-	-	-
S653-11	+	+	-	-	-	-	-	-
S683-11	+	-	-	-	-	-	-	-
S771-11	+	+	-	-	-	-	-	+
S895-11	+	-	-	-	-	-	-	-
S1045-11	+	-	-	-	-	-	-	-
S1156-11	+	-	-	-	-	+	-	+
S1217-11	+	-	-	-	-	-	-	-
S1374-11	+	-	-	-	-	-	-	-
S1446-11	+	-	-	-	-	-	-	-

¹ Tgb.-Nr.: Tagebuchnummer; ^{2,3,4,5,6} erhöhtes Vorkommen/gesteigert

Tabelle 9.1.10.2: Tabellarische Übersicht der erhobenen Auffälligkeiten am Knochenmark (Röhrenmark und spongiöses Knochenmark) der Katzensgruppe „andere“.

Tgb.-Nr. ¹	Blasten ²	Myelo- poese ³	Erythro- poese ⁴	Mega- karyo- zyten ⁵	Plasma- zellen ⁶	Phago- zytose	Hyper- ämie	Granu- lom
S731-10	-	-	-	-	-	-	+	-
S743-10	-	-	-	-	-	-	-	-
S745-10	-	-	+	-	-	-	-	-
S862-10	-	-	+	-	+	-	-	-
S1095-10	-	-	-	-	-	-	-	-
S1159-10	+	-	-	-	-	-	-	-
S1464-10	-	-	-	-	-	-	-	-
S1533-10	-	-	-	-	-	-	-	-
S617-11	+	-	+	-	+	-	-	-
S947-11	-	-	-	-	-	-	+	-
S1432-11	+	-	-	-	-	-	-	-

¹ Tgb.-Nr.: Tagebuchnummer, ^{2,3,4,5,6} erhöhtes Vorkommen/gesteigert

Tabelle 9.1.10.3: Tabellarische Übersicht der erhobenen Auffälligkeiten am Knochenmark (Röhrenmark und spongiöses Knochenmark) der „gesunden“ Katzen.

Tgb.-Nr. ¹	Blasten ²	Myelo- poese ³	Erythro- poese ⁴	Mega- karyo- zyten ⁵	Plasma- zellen ⁶	Phago- zytose	Hyper- ämie	Granu- lom
S609-10	-	-	+	-	-	-	-	-
S628-10	-	-	+	-	+	-	-	-
S841-10	-	-	+	-	-	-	-	-
S871-10	-	-	-	-	-	-	-	-
S1445-10	+	-	+	-	-	-	-	-
S276-11	-	-	-	-	+	-	-	-
S842-11	-	-	-	-	+	+	+	-
S1001-11	-	-	-	-	-	-	+	-

¹ Tgb.-Nr.: Tagebuchnummer, ^{2,3,4,5,6} erhöhtes Vorkommen/gesteigert

Tabelle 9.1.10.4: Tabellarische Übersicht der erhobenen Auffälligkeiten am Knochenmark (Röhrenmark und spongöses Knochenmark) der Katzen mit entzündlichen Veränderungen aufgrund einer Entzündung/Infektion außer FIP.

Tgb.-Nr. ¹	Blasten ²	Myelo-poese ³	Erythro-poese ⁴	Mega-karyo-zyten ⁵	Plasma-zellen ⁶	Phago-zytose	Hyper-ämie	Granu-lom
S242-10	+	-	-	-	-	-	-	-
S1078-10	-	-	-	-	-	-	-	-
S1079-10	+	-	-	-	-	-	-	-
S1341-10	-	-	-	-	-	+	+	-
S1440-10	-	-	-	-	+	-	-	-
S1485-10	-	-	-	-	+	+	+	-
S1519-10	+	-	-	-	-	-	-	-
S79-11	-	-	+	-	-	-	-	-
S337-11	-	-	-	-	+	-	-	-
S618-11	-	-	-	-	+	-	+	-
S888-11	+	-	-	-	-	+	-	-
S898-11	+	-	-	-	-	+	-	-
S992-11	-	-	-	-	-	-	+	-
S1015-11	-	-	-	-	-	-	-	-
S1323-11	+	-	-	-	-	-	-	-
S1333-11	+	-	-	-	-	-	-	-

¹ Tgb.-Nr.: Tagebuchnummer; ^{2,3,4,5,6} erhöhtes Vorkommen/gesteigert

Tabelle 9.1.10.5: Tabellarische Übersicht der erhobenen Auffälligkeiten am Knochenmark (Röhrenmark und spongöses Knochenmark) der Katzen mit Neoplasien.

Tgb.-Nr. ¹	Blasten ²	Myelo-poese ³	Erythro-poese ⁴	Mega-karyo-zyten ⁵	Plasma-zellen ⁶	Phago-zytose	Hyper-ämie	Granu-lom
S772-10	-	-	-	-	-	-	-	-
S1082-10	-	-	-	-	-	-	-	-
S1109-10	-	-	-	-	-	-	-	-
S1600-10	+	-	+	-	-	-	-	-
S180-11	-	-	+	-	-	-	-	-
S526-11	-	-	-	-	-	-	-	-
S645-11	-	-	+	-	-	-	-	-
S890-11	-	-	-	-	-	+	+	-
S1007-11	-	-	-	-	-	-	-	-
S1347-11	-	+	-	-	-	-	-	-

¹ Tgb.-Nr.: Tagebuchnummer; ^{2,3,4,5,6} erhöhtes Vorkommen/gesteigert

9.2 Lösungen und Puffer

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

Stammlösung (10x):

- 60,57 g Tris-(hydroxymethyl)-aminomethan einwiegen und in Aqua dest. (ad 610 ml) lösen.
- Ad 1000 ml mit 1N HCl (390 ml) auffüllen.
- Einstellen des pH-Wertes auf mit 1 N HCl auf 7,6.

Gebrauchslösung:

- 100 ml Stammlösung mit 900 ml NaCl 0,8 % (Verhältnis 1:10) verdünnen.
- Einstellen des pH-Wertes auf 7,6 mit 1 N NaOH/1 N HCl.

TBS-BSA 1 %:

- 1 g BSA einwiegen und in wenig TBS-Gebrauchslösung lösen.
- Ad 100 ml mit TBS-Gebrauchslösung auffüllen.

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

- 6,81 g Imidazol einwiegen und in wenig Aqua dest. lösen.
- Ad 1000 ml mit Aqua dest. auffüllen.
- 500 ml 0,1 M HCl dazugeben und pH-Wert mit 1 N HCl auf 7,1 einstellen.

3,3'-Diaminobenzidin-tetrahydrochlorid-dihydrat-Lösung (DAB)

- 100 mg DAB in 200 ml 0,1 M Imidazol/HCl-Puffer (pH 7,1) mit Magnetrührer lösen.
- Anschließend mittels Trichter und Filterpapier (Filterpapier MN 615 ¼, Ø 320 mm, Macherey-Nagel GmbH Co. KG, Düren) filtrieren.
- Unmittelbar vor Gebrauch 70 µl 30 % H₂O₂ (Perhydrol® 30 % H₂O₂ p.a.) zugeben.

Kardasewitsch

- 200 ml 25 % Ammoniaklösung mit 800 ml 70 % Ethanol mischen.

Papanicolaous Gebrauchslösung

- 10 ml Papanicolaous Hämatoxylin und 90 ml Aqua dest. mischen und anschließend filtrieren.

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 Aqua dest.)

Stammlösung B:

- 0,1 M Natriumzitrat (29,41 g $C_6H_5O_7Na_3 \cdot H_2O$ in 1000 ml Aqua dest.)

Gebrauchslösung:

- 9 ml Stammlösung A mit 41 ml Stammlösung B mischen und ad 500 ml mit Aqua dest. auffüllen.
- Einstellen des pH-Wertes auf pH 6,0 mit 0,1 N HCl.

Dinatrium-EDTA –Lösung (pH 7,4)

- 100 g Na_2EDTA in 200 ml Aqua dest. eingewiegen.
- Die zunächst trübe Lösung bis zur Klärung auf einem beheizbaren Magnetrührer (MR 3001 K, Heidolph Instruments GmbH & Co.KG, Schwabach) unter Zugabe von 50 ml 4 N NaOH rühren.
- Ad 1800 ml mit Aqua dest. auffüllen und 50 ml 4 N NaOH dazugeben.
- Ad 2000 ml mit Aqua dest. auffüllen und pH-Wert mit 1 N NaOH auf 7,4 einstellen.

9.3 Bezugsquellen für Chemikalien, Seren, Antiseren

(Die Artikel- /Bestellnummern sind, falls bekannt, in Klammern hinter den entsprechenden Materialien angegeben.)

Carl Roth GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Deutschland

Ammoniaklösung, reinst (5460.3 / 1)

Ethanol, Rotipuran[®], p.a. (9065.4)

Formaldehyd (P733.3/355 4980)

Isopropanol, 2-Propanol, Rotipuran[®], p.a. (6752.2)

Methanol, Rotipuran[®], p.a (4627.2)

Na₂EDTA (X986.3)

Xylol-Ersatz, Roti[®]-Histol (6640.3)

Custom Monoclonals International, Sacramento, CA, USA

Monoklonaler Maus-Antikörper gegen felines Coronavirus (Klon FCV 3-70),

Proteinkonzentration: 1,3 mg/ml

Dako, Glostrup, Dänemark

Glycergel Mounting Medium (C0563)

Dako Diagnostika Deutschland GmbH, Hamburg

Dako Cytomation Target Retrieval[®] (S2368)

Fluka AG, Buchs, Schweiz

Natriumthiozyanat (Natriumrhodanid purum, NaSCN, 71938)

Natriumzitat, purum p.a. (71406)

Jackson Immunoresearch Laboratories Pennsylvania, USA

Bovines Serum-Albumin (BSA), IgG-frei, Protease-frei, 50 g (001-000-162)

PAP-Komplex (Maus) - HRPO (223-005-024)

Ratte anti-Maus IgG (H+L) (415-005-166)

Merck KGaA Darmstadt, Deutschland

HCl Tritrisol® (1.09970.0001)

Natriumchlorid (1.06400.5000)

NaOH Tritrisol® (1.09956.0001)

Neufuchsin-Detektionssystem (C.I. 42520)

Papanicolaous Lösung 1b Hämatoxylinlösung S (1.09254.2500)

Perhydrol® 30 % H₂O₂ p.a. (1.07210.0250)

Zitronensäure (6490.1)

PAA Laboratories GmbH, Cölbe, Deutschland

Pferdeserum 500 ml (B15-023)

Rattenserum 100 ml (B11-037)

R&D Systems Hamburg, Deutschland

Ziege anti-felines IL-6 (goat IgG) (AF 2305)

Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim, Deutschland

3,3'-Diaminobenzidin-tetrahydrochlorid (DAB) (D-5637)

Imidazol (56750)

Tris-(hydroxymethyl)-aminomethan (Trizma®base) (93352)

Vector Laboratories, Burlingame, USA

Biotinyliertes Pferd anti-Ziege IgG (H+L) (BA-9500)

3-Amino-9-Ethylcarbazole (AEC Substrate Kit, SK-4200)

Vectastain® ABC KIT (Standard) (PK-4000)

Vectastain® ABC-AP KIT (PK-5000)

9.4 Bezugsquellen für Geräte und Gebrauchsmaterialien

(Die Artikel- /Bestellnummern sind, falls bekannt, in Klammern hinter den entsprechenden Materialien angegeben.)

Dr. R. Wobser KG, Messgerätekwerk Lauda, Deutschland

Wasserbad (Lauda Thermostat)

Engelbrecht Medizin- und Labortechnik-GmbH, Edermünde, Deutschland

StarFrost® Objektträger (11101)

EXAKT, Norderstedt, Deutschland

Diamantband Pathologiesäge

Heidolph Instruments GmbH & Co.KG, Schwabach, Deutschland

Magnetrührer (MR 3001 K)

Leica Biosystems Nussloch GmbH, Nussloch, Deutschland

Rotationsmikrotom (Leica RM 2255)

Macherey-Nagel GmbH & Co. KG, Düren, Deutschland

Filterpapier MN 615 ¼, Ø 320 mm

Nikon GmbH, Düsseldorf, Deutschland

Nikon Microscope Eclipse 80i

R.Langenbrinck, Emmendingen, Deutschland

SuperFrost® Plus-Objektträger (03-0060)

Sakura Finetek Germany GmbH, Staufen, Deutschland

Tissue-Tek® O.C.T.™ Einbettmedium (4583)

Tissue-Tek® SCA™ Eindeckfilm (4770)

Tissue-Tek® TEC™ 5 paraffinausgießstation mit Kühlplatte (5229)

Tissue-Tek® VIP™ 5Jr. Gewebereinbettungsautomat (5905)

Schott Geräte, Hofheim, Deutschland

pH-Meter (CG 820)

Thermo Scientific, Cheshire, UK

Coverplates™ (721100013)

Coverplate-Kassetten™ (Shandon Racks) (7331017)

Vogel GmbH & Co. KG, Gießen, Deutschland

Tissue-Tek® Coverslipper (4765)

10 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ADE	antibody-dependent enhancement
Ag	Antigen
AP	Alkalische Phosphatase
Birma	Heilige Birma
BKH	Britisch Kurzhaar
bp	Basenpaare
BP	Bronchopneumonie
Bsp.	Beispiel
CCoV	canines Coronavirus
CD	cluster of differentiation
cDNA	complementary desoxyribonucleic acid
CDV	canines Staupevirus
Chron.	chronisch
CoV	Coronavirus
CPV	Canines Parvovirus
CSF	colony-stimulating factor
DAB	Diaminobenzidin-tetrahydrochlorid
dest.	destillata
DIC	disseminated intravascular coagulation
DNA	desoxyribonucleic acid
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EKH	Europäisch Kurzhaar
et al.	et alii
fAPN	feline Aminopeptidase N
FCoV	felines Coronavirus
FECV	felines/Frettchen enterisches Coronavirus
FeLV	felines Leukämievirus
FIP	feline infektiöse Peritonitis
FIPV	felines infektiöses Peritonitisvirus
FIV	felines Immundefizienzvirus
FPC	felines Parvovirus

Abkürzungsverzeichnis

FSCV	Frettchen systemisches Coronavirus
G-CSF	granulocyte colony-stimulating factor
GM-CSF	granulocyte macrophage-CSF
h	Stunde(n)
H&E	Hämatoxilin-Eosin
HCV 229E	humanes Coronavirus 229E
HPF	high power field
ICH	Immunhistochemie
IFN	Interferon
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
IL-6R	Interleukin-6-Rezeptor
J	Jahr(e)
k. A.	keine Angaben
kb	Kilobasen
kD	Kilodalton
kg	Kilogramm
LHN	Lymphohämatopoetische Neoplasie
Lnn	Lymphknoten
LPS	Lipopolysaccharide
m	männlich
M	molar
M:E-Verhältnis	Verhältnis Myeopoese/Erythropoese
MAPK	mitogen-activated protein kinase
M-CSF	Macrophage colony-stimulating factor
mg	Milligramm
MHC	major histocompatibility complex
min	Minute(n)
mk	männlich kastriert
mM	Millimolar
mm ²	Quadratmillimeter
MMP	Matrix-Metalloprotease
Mon	Monat(e)
mRNA	messenger ribonucleic acid
n	Stichprobenumfang
nm	Nanometer

Abkürzungsverzeichnis

Norw. Waldkatze	Norwegische Waldkatze
Obj.	Objektiv
ORF	open reading frame
PAP	Peroxidase-anti-Peroxidase
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PEDV	porzines epidemisches Diarrhoevirus
PRCA	pure red cell anemia
PRCV	porzines respiratorisches Coronavirus
RbCoV	Kaninchen-Coronavirus
RNA	ribonucleic acid
RT	reverse Transkription
SARS	severe acute respiratory syndrome
sec	Sekunde(n)
sgp 130	soluble gp130
siRNA	small interfering RNAs
SPF	specific pathogen free
SPT	single particle assay
TBS	Tris-buffered saline
Tgb. - Nr.	Tagebuchnummer
TGEV	transmissibles Gastroenteritisvirus
TGF	transforming growth factor
TNF	Tumornekrosefaktor
UV	Umfangsvermehrung
w	weiblich
wk	weiblich kastriert
Wo	Woche(n)

Mein herzlicher Dank gilt

Herrn Prof. Dr. Manfred Reinacher für die freundliche und geduldige Unterstützung und Begleitung bei der Durchführung und Anfertigung dieser Arbeit.

Herrn Dr. Klaus Failing und seinen Mitarbeitern für die statistische Aufarbeitung der Daten und die geduldigen Erklärungen.

Herrn Prof. Dr. Manfred Reinacher, Herrn Prof. Dr. Eberhardt Burkhardt und Herrn Dr. Kernt Köhler für die umfangreiche Wissensweitergabe und Diagnostikbetreuung sowie die ansteckende Begeisterung für die Veterinärpathologie.

den MitarbeiterInnen des Instituts für Veterinär-Pathologie, insbesondere Ulrike Fischer und Cordula Liebner sowie allen MitbewohnerInnen unseres „Großraumbüros“ für die herzliche Aufnahme, kollegiale Hilfsbereitschaft sowie seelische und moralische Unterstützung in allen Lebenslagen.

Christina Borschensky, mit der ich so viele Sonderstunden in der Sektionshalle beim Probennehmen und -eintüten verbracht habe, für die gute Zusammenarbeit, das stete Zusammenhalten und die schöne Zeit im Institut.

Krystyna Siudak für unbezahlbare lustige Geschichten, ernsthafte Diskussionen, freundschaftliche Tipps, gegenseitige Unterstützung und unsere „Schokischubblade“.

meiner Familie, die mir immer mit „offenem Ohr“ und Vorratskeller zur Seite stand, mich immer unterstützt sowie geduldig meine Pathologiegeschichten (insbesondere beim Essen) ertragen hat und die nach wie vor immer für mich da ist.

Alex, der sich in mein Leben geschlichen und nicht nur stundenlanges „Zellenzählen“ viel erträglicher gemacht hat. Schön, dass es dich gibt!

allen meinen Tieren, die mich so lange begleitet haben/begleiten und die ein oder andere Auswertung tatkräftig unterstützt haben.



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFENBERGRING 15
D-35396 GIESSEN

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

ISBN: 978-3-8359-6478-5



9 783835 196478 5

Photos cover: © Author