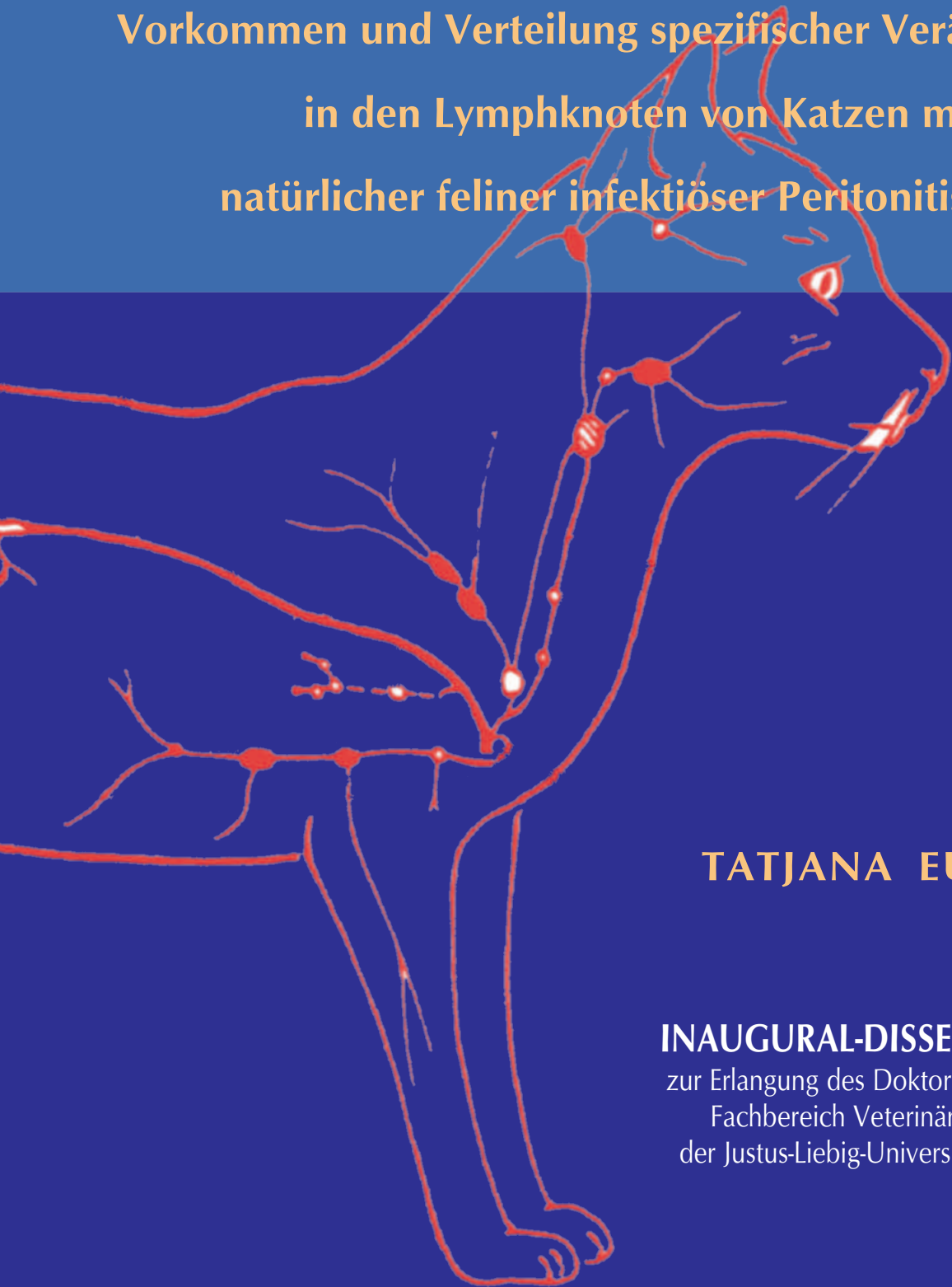


**Vorkommen und Verteilung spezifischer Veränderungen
in den Lymphknoten von Katzen mit
natürlicher feliner infektiöser Peritonitis (FIP)**



TATJANA EULER

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades beim
Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

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

1. Auflage 2005

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

1st Edition 2005

© 2005 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, WETTENBERG
Printed in Germany



VVB LAUFERSWEILER VERLAG
édition scientifique

GLEIBERGER WEG 4, D-35435 WETTENBERG
Tel: 06406-4413 Fax: 06406-72757
Email: VVB-IPS@T-ONLINE.DE

www.doktorverlag.de

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

Betreuer: Prof. Dr. M. Reinacher

Vorkommen und Verteilung spezifischer Veränderungen
in den Lymphknoten von Katzen
mit natürlicher feliner infektiöser Peritonitis (FIP)

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades beim
Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Eingereicht von

TATJANA EULER

Tierärztin aus Gießen (Hessen)

Gießen 2005

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

Dekan: Prof. Dr. M. Reinacher

1. Berichterstatter: Prof. Dr. M. Reinacher

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Sabine Kölle

Tag der mündlichen Prüfung: 24.05.2005

In Liebe und Dankbarkeit
Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-------|---|----|
| 1 | Einleitung | 1 |
| 2 | Literaturübersicht | 3 |
| 2.1 | Coronaviren | 3 |
| 2.1.1 | Morphologie und Virionenstruktur | 3 |
| 2.1.2 | Replikation und Translation | 4 |
| 2.1.3 | Klassifikation..... | 5 |
| 2.1.4 | Coronaviren der Katze..... | 8 |
| 2.2 | FIP | 9 |
| 2.2.1 | Epizootiologie der FIP..... | 9 |
| 2.2.2 | Klinische Symptomatik, pathologisch-anatomische und histologische Befunde der FIP..... | 11 |
| 2.2.3 | Veränderungen im hämolymphatischen Gewebe bei FIP | 13 |
| 2.2.4 | Pathogenese der FIP..... | 15 |
| 2.3 | Lymphknoten | 18 |
| 2.3.1 | Allgemeines über Lymphknoten..... | 18 |
| 2.3.2 | Lymphknoten der Katze..... | 21 |
| 2.4 | Immunhistologische Darstellung von Leukozyten bei der Katze | 29 |
| 3 | Material und Methoden | 32 |
| 3.1 | Untersuchungsmaterial | 32 |
| 3.2 | Bearbeitung der Proben für die histologische und immunhistologische Untersuchung..... | 33 |
| 3.2.1 | Fixierung der Gewebe | 33 |
| 3.2.2 | Histopathologische Präparation | 33 |
| 3.3 | Immunhistologie..... | 33 |
| 3.3.1 | Seren und Antiseren | 33 |
| 3.3.2 | Immunhistologischer Nachweis von FCoV-Antigen | 35 |
| 3.3.3 | Immunhistologischer Nachweis von FCoV-spezifischen Antikörpern in situ | 37 |
| 3.3.4 | Nachweis von CD45R-Antigen (B220 (Ly 5)) (Pan-B-Zell-Marker)..... | 38 |
| 3.3.5 | Nachweis von CD18 | 39 |
| 3.3.6 | Nachweis von myeloid/histiocyte-Antigen..... | 41 |
| 3.3.7 | Nachweis von CD3-Antigen | 42 |
| 3.3.8 | Immunhistologische Kontrollen | 44 |
| 3.3.9 | Beurteilung der Immunhistologie | 44 |
| 4 | Ergebnisse | 46 |
| 4.1 | Nachweisbare Lymphknoten..... | 46 |
| 4.2 | Morphologie der FIP-Veränderungen im Lymphknoten | 53 |
| 4.3 | Verteilung der FIP-Veränderungen im einzelnen Lymphknoten..... | 56 |
| 4.4 | Verteilung der FIP-Veränderungen über die Gesamtheit der untersuchten Lymphknoten | 56 |
| 4.5 | Nachweis von FCoV-Antigen | 61 |

| | | |
|-------|--|-----|
| 4.6 | Auftreten von Plasmazellen mit FCoV-Antikörpern in situ..... | 64 |
| 4.7 | Tributäres Gebiet der einzelnen Lymphknoten | 65 |
| 4.8 | Sonstige Veränderungen | 67 |
| 4.8.1 | Auftreten von Lymphozytendepletion in den Lymphknoten | 67 |
| 4.8.2 | Vorkommen einer Sinushistiozytose..... | 70 |
| 4.8.3 | Herdförmige Ansammlung von Makrophagen..... | 71 |
| 4.8.4 | Erythrophagie | 71 |
| 5 | Diskussion | 73 |
| 5.1 | Nachweisbare Lymphknoten der Katze | 74 |
| 5.2 | Auswirkung der FIP auf die Lymphknoten | 75 |
| 5.2.1 | FIP-spezifische Veränderungen..... | 75 |
| 5.2.2 | Lymphozytäre Hyperplasie und lymphozytäre Depletion in Lymphknoten an FIP erkrankter Katzen und Kontrollkatzen..... | 79 |
| 5.3 | Verteilung der FIP-Veränderungen im Lymphknoten und in der Gesamtheit der untersuchten Lymphknoten | |
| | (unter Einbeziehung der tributären Gebiete)..... | 81 |
| 5.4 | CD18- und myeloid/histiocyte-positive Zellen in den Lymphknoten | 85 |
| 5.5 | Plasmazellen mit FCoV-spezifischen Antikörpern | 89 |
| 5.6 | Vaskulitis..... | 92 |
| 5.7 | Erythrophagie | 94 |
| 5.8 | Abschließende Betrachtung..... | 95 |
| 6 | Zusammenfassung..... | 97 |
| 6.1 | Summary | 100 |
| 7 | Literaturverzeichnis | 103 |
| 8 | Abbildungen | 125 |
| 9 | Anhang..... | 142 |
| 9.1 | Tabellen..... | 142 |
| 9.2 | Bezugsquellen | 193 |
| 9.3 | Lösungen und Puffer..... | 195 |
| 9.4 | Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen..... | 197 |

1 Einleitung

Die feline infektiöse Peritonitis (FIP) ist eine immunvermittelte, gewöhnlich tödlich verlaufende Erkrankung von Hauskatzen und exotischen Feliden. Sie tritt in zwei klinischen Formen auf (Holmberg und Gribble, 1973; Pedersen, 1976). Die exsudative Form ist gekennzeichnet durch eine Peritonitis oder/und Pleuritis, bei der es zu Flüssigkeitsansammlungen in den Körperhöhlen kommt. Dies führte zu den Bezeichnungen „feuchte“, „effusive“ oder „exsudative“ FIP. Charakterisiert ist die exsudative FIP außerdem durch granulomatöse Entzündungen im Bereich der kleinen Venen in verschiedenen Organen (Ward et al., 1969, 1974; Montali und Strandberg, 1972; Hayashi et al., 1977). Das zentrale Nervensystem und die Augen sind bei dieser Form normalerweise nicht betroffen. Die zweite Form, die „trockene“ oder „granulomatöse“ Form der FIP, wurde erstmals von Montali und Strandberg (1972) beschrieben. Hierbei kommt es zu Granulomen vor allem in Lymphknoten, Nieren, Uvea und Meningen sowie Ependym von Gehirn und Rückenmark (Pedersen, 1987).

Verursacht wird die FIP durch eine Infektion mit feline Coronaviren (FCoV) (Pedersen, 1987; Herrewegh et al., 1995a; Vennema et al., 1995). Feline Coronaviren können unterteilt werden in Stämme, die feline infektiöse Peritonitis verursachen (feline infektiöse Peritonitis Viren, FIPV) und in Stämme, die eine meistens subklinische Infektion hervorrufen, aber auch zu milder Enteritis führen können. Letztere werden als feline enterale Coronaviren (FECV) bezeichnet. FIPV und FECV können serologisch oder morphologisch nicht unterschieden werden und werden als Biotypen der feline Coronaviren bezeichnet, da sie sich nur in ihrer Virulenz unterscheiden (Hoskins, 1997; Vennema, 1999). Untersuchungen an SPF-Katzen, bei denen nach einer experimentellen Infektion mit FECV sporadische FIP-Fälle auftraten, führten zu dem Schluss, dass FIPV eine Mutation von FECV ist, die in der jeweiligen Einzelkatze entsteht (Hickman et al., 1995; Vennema, 1995).

Als einheitliches Krankheitsbild wurde die FIP erstmals im Jahr 1966 beschrieben (Wolfe und Griesemer, 1966). Allerdings stammen erste Berichte über ein der FIP ähnliches Krankheitsbild bei Katzen in Neapel bereits aus den 40er Jahren (Bonaduce, 1942). Ähnliche Fälle wurden in den 50er und 60er Jahren in den USA beobachtet (Holzworth, 1963; Feldmann und Jortner, 1964; Robinson et al., 1971).

Die feline infektiöse Peritonitis ist die häufigste infektiöse Ursache für das Sterben junger Katzen. Dies gilt vor allem für Katzen aus Katzensuchten, Tierheimen und großen Vielkatzenhaushalten. Einzeln gehaltene Katzen weisen zu 10-50% FCoV-Antikörper auf, während in größeren Katzenhaltungen die Zahlen bei 80-90% liegen (Pedersen, 1976; Loeffler et al., 1978; Pedersen et al., 1981a; Pedersen, 1983; Sparkes et al., 1992).

In einem diagnostischen veterinärpathologischen Institut machen FIP-Fälle bis zu 14% des Katzensektionsgutes aus (Reinacher und Theilen, 1987).

Als immunvermittelte Erkrankung interessieren bei der FIP vor allem auch die Veränderungen am hämolymphatischen Gewebe als morphologisches Äquivalent für den Funktionszustand des Immunsystems. Bei ausführlichen Untersuchungen an Milz, Thymus, Knochenmark und Mesenteriallymphknoten von FCoV-infizierten Katzen mit und ohne FIP durch Kipar et al. (2002), stellte sich die Frage, inwieweit auch andere Lymphknoten in das FIP-Geschehen mit einbezogen sind.

In früheren Arbeiten wurden sowohl eine reaktive Hyperplasie als auch eine lymphatische Depletion in Lymphknoten beschrieben (Wolfe und Griesemer, 1966; Montali und Strandberg, 1972; Hayashi et al., 1980; Weiss und Scott, 1981a; Weiss et al., 1990; Haagmans et al., 1996; Kipar et al., 1999b). Wolfe und Griesemer beschrieben bereits 1966 Herde von Koagulationsnekrose und pyogranulomatöser Lymphadenitis in Mesenteriallymphknoten. Auch in anderen Untersuchungen waren häufig die Mesenteriallymphknoten mit einbezogen (Montali und Strandberg, 1972; Hayashi et al., 1980; Weiss und Scott, 1981a; Weiss et al., 1990; Haagmans et al., 1996; Kipar et al., 1999a), aber es fanden sich keine Berichte zu Veränderungen im gesamten Spektrum der regelmäßig auftretenden Lymphknoten der Katze.

Der Frage, ob weitere Lymphknoten neben den Mesenteriallymphknoten in das FIP-Geschehen mit einbezogen sind, schlossen sich neue Fragen an. Wie sehen die FIP-spezifischen Veränderungen in den verschiedenen Lymphknoten aus, d.h. wie ist ihre zelluläre Zusammensetzung und kommt es zu Nekrosen? In welchen Lokalisationen treten diese Veränderungen im Lymphknoten auf und wie häufig sind die verschiedenen Lymphknoten jeweils betroffen? Gibt es Beziehungen zu FIPV-bedingten Entzündungen im tributärem Gebiet des jeweiligen Lymphknoten?

Das Ziel dieser Arbeit war es, Antworten auf diese Fragen zu finden und vielleicht ein neues Puzzlestück einzufügen, das helfen wird, die Erkrankung FIP und v.a. ihre Pathogenese, besser zu verstehen.

2 Literaturübersicht

2.1 Coronaviren

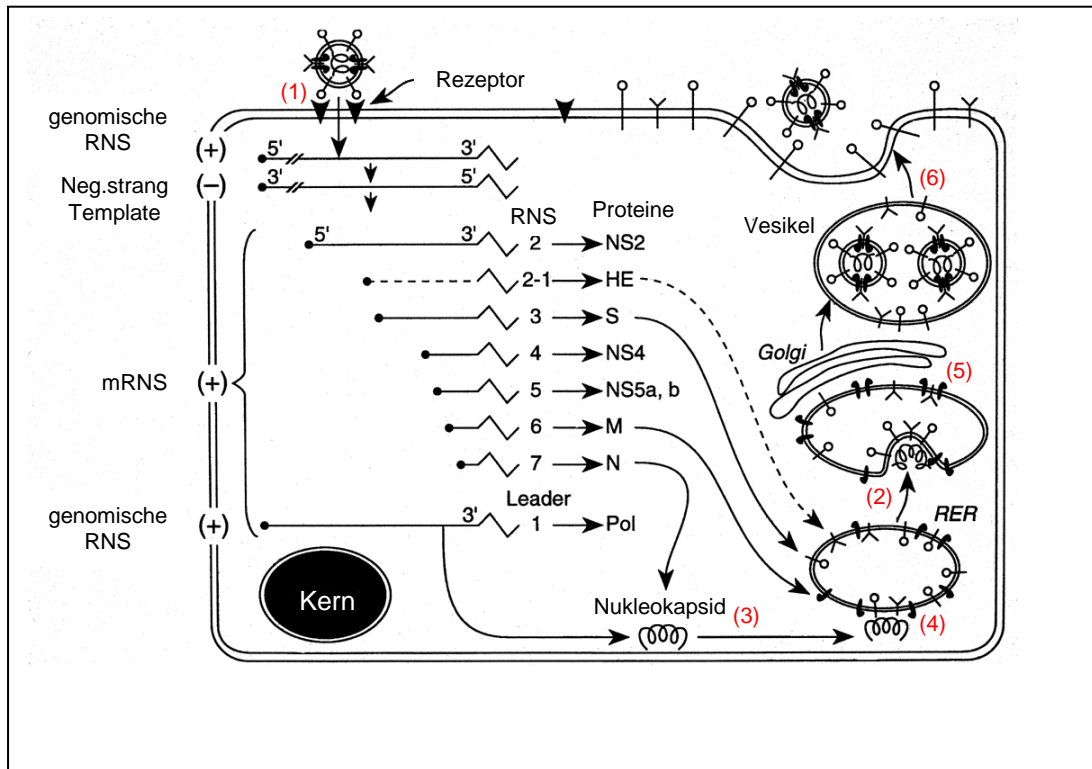
2.1.1 Morphologie und Virionenstruktur

Coronaviren (CoV) sind sphärische behüllte Viren mit einem Durchmesser von 100-120 nm, die ihren Namen ihrem elektronenmikroskopischen Bild mit einer typischen Corona aus trommelschlegelförmigen Partikeln (Spike-Protein) zu verdanken haben (Zook et al., 1968; Siddel et al., 1982). Mit 27 bis 32 kb besitzen sie die größte genomische Ribonukleinsäure (RNA) aller RNA-Viren (Lai et al., 1997; Lai und Holmes, 2001). Das Genom besteht aus einer infektiösen positiven Einzelstrang-RNA mit einem polyadenylierten 3'- und einem „capped“ 5'-Ende (Siddel et al., 1982). Es enthält verschiedene „open reading frames“ (ORF). Die RNA bildet zusammen mit dem 50-60 kd großen Nukleokapsid-Phosphoprotein N (N-Protein) das flexible, helikale Nukleokapsid. Neuere Studien zeigen, dass mindestens zwei Coronaviren, nämlich das porcine transmissible Gastroenteritis Virus (TGEV) und das murine Hepatitis Virus (MHV), eine kugelige, vielleicht auch ikosaedrische, „internal core structure“ besitzen (Lai und Holmes, 2001). Diese Struktur besteht aus Membranprotein (M-Protein) und eventuell zusätzlich aus N-Protein. Das Core oder das Nukleokapsid liegt in einer Lipoproteinhülle (Envelope), die das Virion beim Budding (Knospung) an intrazellulären Membranen erhält (Lai und Holmes, 2001). In diese Hülle sind zwei Glykoproteine eingebaut, das M-Protein (s.o.), das eine bedeutende Rolle beim Budding und der Bildung der Hülle spielt (Vennema, 1999; de Haan et al., 2000), und das die Corona bildende Spike-Protein (S-Protein). Die S-Proteine sind entscheidend für die Adsorption des Virions an die Oberflächenrezeptoren der Wirtszelle, die Zellfusion und die Induktion neutralisierender Antikörper (Siddel et al., 1982; Fenner et al., 1993; Weiss, 1994; Holmes und Lai, 1996; Murphy et al., 1999). Außerdem kommen bei einigen Coronaviren, nicht jedoch beim felines enteralen Coronavirus (FECV) und nicht beim felines infektiösen Peritonitis Virus (FIPV), eine dritte Art von Envelope-Proteinen vor, die Haemagglutinin-Esterase Glykoproteine. In geringen Mengen enthalten

Coronaviren noch ein weiteres Envelope-Protein, das E(envelope)-Protein (Yu et al., 1994; Vennema et al., 1996; Lai und Holmes, 2001).

2.1.2 Replikation und Translation

Abbildung 2.3: Replikationszyklus von CoV (nach: Holmes und Lai, 1996)



Die Replikation beginnt mit der Bindung des Virions an die Zelle. Hierfür ist wahrscheinlich hauptsächlich das S-Protein verantwortlich, welches an spezifische Glykoproteinrezeptoren der Zelloberfläche bindet. Der Rezeptor für FIPV ist eine zellmembrangebundene Metalloprotease, die Aminopeptidase N (APN, CD13) (Lai und Holmes, 2001). APN kommt unter anderem auf Epithelzellen des Dünndarms, Granulozyten und myelomonocytyären Zellen vor (Delmas et al., 1992; Shipp und Look, 1993; Hegyi und Kolb, 1998; Übersicht bei Schneider-Schaulis, 2000). Anschließend erfolgt die Fusion der Virushülle mit der Plasmamembran (1). Der gesamte Vermehrungszyklus der CoV läuft im Zytoplasma der Wirtszelle ab. Zunächst wird an der genomischen RNA eine virale RNA-abhängige RNA-Polymerase synthetisiert. Dann erfolgt die Synthese einer Negativstrang-RNA an der genomischen Positivstrang-RNA. Dieser Negativstrang dient als Template für die

diskontinuierliche Transkription der verschiedenen mRNA, deren genauer Mechanismus noch nicht geklärt ist, und der Transkription der genomischen RNA (Holmes und Lai, 1996).

Das S-Protein wird nach seiner Translation in das raue endoplasmatische Retikulum (RER) transportiert und gelangt danach als glykosyliertes Homotrimer in den Golgi-Komplex (2) (Delmas et al., 1990). Die größte Menge der S-Proteine akkumuliert im Golgi-Komplex, aber ein Teil wird zur Plasmamembran transportiert. Es wird vermutet, dass es dort Zell-Zell-Fusionen einleitet (Vennema et al., 1990; Griffiths und Rottier, 1992) (s. auch Kapitel 2.1.1: Morphologie und Virionenstruktur). Das M-Protein wird an membrangebundenen Polysomen im RER synthetisiert und akkumuliert anschließend im Golgi-Komplex. Dagegen findet die Translation des N-Proteins an freien Ribosomen statt, mit nachfolgender Phosphorylierung im Zytosol. Es folgt die Anbindung an die genomische RNA und die Bildung des helikalen Nukleokapsids (3). Dieses bindet an Membranen, in denen M-Protein enthalten ist (4). Zwischen RER und Golgi-Komplex erfolgt im sogenannten "budding compartment" das Budding, während dessen die S-Proteine in das Virion eingebaut werden (5) (Klumpermann et al., 1994). Danach akkumulieren die Virionen in großen Vesikeln, die ihren Inhalt durch Verschmelzung mit der Plasmamembran freisetzen (6) (Siddel et al., 1982; Übersicht bei: Holmes und Lai, 1996).

2.1.3 Klassifikation

Die Familie Coronaviridae beinhaltet die Genera Coronavirus und Torovirus, die zusammen mit der Familie der Arteriviridae die Ordnung der Nidovirales bilden (Übersicht bei: Holmes und Lai, 1996, 2001). CoV kommen bei vielen Säugetieren, Vögeln und beim Menschen vor, wobei sie normalerweise nur eine Tierspezies, höchstens noch nahe Verwandte, infizieren. Das Virus repliziert sich entweder disseminiert in verschiedenen Zellen und verursacht systemische Infektionen oder es bleibt auf wenige Zelltypen beschränkt. Dabei zeigt es einen ausgesprochenen Tropismus zu Epithelzellen des Intestinal- sowie Respirationstraktes, Makrophagen und zum zentralen Nervensystem. Coronaviren können mittels Antigen-Antikörper-Reaktion in drei Antigengruppen eingeteilt werden. Zwischen den Antigengruppen besteht keine Kreuzreaktivität. Innerhalb einer Antigengruppe gibt es verschiedene

Serotypen. Die Tabelle 2.1 gibt einen Überblick über die aktuelle Klassifizierung der CoV und die von ihnen verursachten Erkrankungen.

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

| Antigen-Gruppe | Virus | Wirtsspezies | Krankheit/Infektionstyp |
|----------------|-----------------------------------|--------------|---|
| I | HCoV-229E | Mensch | respiratorische Infektion |
| | TGEV | Schwein | porzine transmissible Gastroenteritis |
| | PRCoV | Schwein | respiratorische Infektion |
| | CCoV | Hund | gastrointestinale Infektion |
| | FECV | Katze | enterale Infektion |
| | FIPV | Katze | FIP |
| | RbCoV | Kaninchen | enterale Infektion |
| II | HCoV-OC43 | Mensch | respiratorische Infektion |
| | SARS (Snijder et al., 2003) | Mensch | respiratorische und enterale Infektion |
| | MHV | Maus | Hepatitis, Enzephalomyelitis, respiratorische und enterale Infektion |
| | SDAV | Ratte | Sialodakryadenitis |
| | HEV | Schwein | Vomitus, Kümmern |
| | BCoV | Rind | Enzephalomyelitis |
| | RECV | Kaninchen | enterale Infektion |
| | TCoV | Truthahn | enterale und respiratorische Infektion |
| | III | IBV | Huhn |

HCoV-229E: humanes respiratorisches Coronavirus; TGEV: porcines transmissible Gastroenteritis Virus; PRCoV: porcines respiratorisches Coronavirus; CCoV: kanines Coronavirus; FECV: felines enterales Coronavirus; FIP: feline infektiöse Peritonitis Virus; RbCoV: Kaninchen Coronavirus; HCoV-OC43: humanes respiratorisches Coronavirus; SARS-CoV: Severe Acute Respiratory Syndrom-Coronavirus; MHV: Maus Hepatitis Virus; SDAV: Sialodakryadenitis Virus; HEV: porcines haemagglutinierendes Encephalomyelitis Virus; BCoV: bovines Coronavirus; IBV: aviäres infektiöse Bronchitis Virus; TCoV: Truthahn Coronavirus.

2.1.4 Coronaviren der Katze

Zu den feline Coronaviren (FCoV) werden das feline enterale Coronavirus (FECV) und das feline infektiöse Peritonitis Virus (FIPV) gerechnet.

FIPV wurde wegen des Schweregrades des Krankheitsbildes zuerst nachgewiesen (Holzworth, 1963). Erst 1981 wurde dann die milde Form der FCoV-Infektion entdeckt und als Ursache ein zweites Coronavirus, das feline enterale Coronavirus, nachgewiesen (Pedersen et al., 1981a). Auf Grund dieser unterschiedlichen Virulenz werden FECV und FIPV als zwei Biotypen der FCoVs bezeichnet, die weder serologisch noch morphologisch unterschieden werden können (Vennema, 1999). Im Unterschied zur hohen Prävalenz der FECV-Infektion in der Katzenpopulation ist die Prävalenz der klinischen FIP gering (Pedersen et al., 1981a; Pedersen, 1995). Daraus schließen einige Autoren, dass das FIPV in der Regel nicht von Katze zu Katze übertragen wird sondern als Mutante des FECV in der jeweiligen Einzelkatze entsteht (Evermann et al., 1991; Herrewegh et al., 1995a; Poland et al., 1996; Vennema et al., 1998). Dafür spricht, dass in geschlossenen Katzenpopulationen, die FECV-infiziert sind, sporadisch FIP-Fälle auftreten (Hickmann et al., 1995; Foley et al., 1997a). Heute weiß man, dass FIPV als Mutation aus endemischen FECV entstehen kann. Dabei kommt es den Autoren zufolge zu einer Deletion in den 3c- und 7b-Genen, die beide für Nichtstrukturproteine mit unbekannter Funktion kodieren (Herrewegh et al., 1995b; Hickmann et al., 1995; Poland et al., 1996; Vennema et al., 1998). Vergleicht man FCoV einer geographischen Lokalisation, so zeigt sich, dass diese sogenannte „genetische cluster“ bilden, d.h. eine hohe genomische Homologie aufweisen. Diese ist höher als bei FECV- bzw. FIPV-Isolaten, die in einiger geographischer Distanz gefunden werden, was nach Vennema et al. (1998) und Kiss et al. (2000) einen gemeinsamen Virusvorfahren für die einzelnen "Cluster" wahrscheinlich macht. Gunn-Moore et al. (1999) unterteilten in einer jüngeren Studie nicht mehr in FECV und FIPV sondern bezeichnen diese als komplexe FCoV-Population mit „Quasispezies“. Sie ermittelten nach Untersuchungen *in vitro* und *in vivo* (FCoV-Isolate in Zellkulturen sowie Blut klinisch gesunder und an FIP erkrankter Katzen) mittels RT-PCR und Acrylamidgel-Elektrophorese in zwei Regionen des FCoV-Genoms unterschiedlich starke Veränderungen. So wiesen die Autoren in der N-Region begrenzte, in der S-Region jedoch beträchtliche Genomunterschiede nach.

Eine weitere Einteilung erfolgt anhand ihrer Verwandtschaft zum kaninen Coronavirus (CCV,CCoV) in einen Serotyp I und II (Pedersen et al., 1984; Vennema, 1999). Typ I Viren zeigen im Gegensatz zu Typ II Viren keine Neutralisation mit CCV-Antisera und schlechtes Wachstum in der Zellkultur mit nur langsam sich ausbildendem zytopathogenen Effekt (Vennema et al., 1995). Beim Serotyp II kann außerdem eine Neutralisation mit Antisera gegen das porcine transmissible Gastroenteritis Virus (TGEV) erfolgen (Vennema et al., 1995; Mochizuki, 1997). Bei Feldinfektionen dominiert der Serotyp I (Pedersen et al., 1984; Hohdatsu et al., 1991; Vennema et al., 1999). Heute geht man davon aus, dass der Serotyp II aus einer Rekombination von Typ I FCoV und CCV entstanden ist. Das S-Protein des Serotyp II entspricht mehr dem S-Protein von CCV als dem von Typ I FCoV. Da an die Spike-Proteine die neutralisierenden Antikörper binden, erklärt sich damit auch die Kreuzreaktion im Neutralisationstest. Andererseits ist das 7b Gen bei FCoV I und II identisch (Herrewegh et al., 1995a, 1998; Motokawa et al., 1996; Mochizuki et al., 1997; Vennema, 1999).

2.2 FIP

2.2.1 Epizootiologie der FIP

Die Prävalenz der FCoV-Infektion liegt in größeren Katzenhaltungen wie Tierheimen und Katzensuchten bei 80 bis 90%. Dagegen weisen einzeln gehaltene Katzen nur zu 10 bis 50% FCoV-Antikörper auf (Pedersen, 1976; Loeffler et al., 1978; Pedersen et al., 1981c; Pedersen, 1983; Sparkes et al., 1992).

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

Die Aufnahme des Virus erfolgt oronasal, wobei die orale Aufnahme wahrscheinlich die größere Rolle spielt (Hoshino und Scott, 1980; Pedersen et al., 1981b; Hayashi et al., 1982a; Stoddart et al., 1988; Herrewegh et al., 1995a; Pedersen, 1995; Vennema et al., 1995; Addie et al., 1996; Poland et al., 1996).

Infizierte Katzen scheiden FCoV intermittierend über mehrere Monate mit dem Kot aus (Foley et al., 1997b; Herrewegh et al., 1998; Harpold et al., 1999), wobei die Virusausscheidung und Serum-Antikörpertiter meistens nicht korreliert sind (Herrewegh et al., 1997; Harpold et al., 1999; Addie et al., 2001). Außerdem kommen Trägertiere vor, die das Virus ebenfalls mit dem Stuhl ausscheiden und zwar auch intermittierend und teilweise länger als 9 Monate (Pedersen, 1983; Addie et al., 2001). Der Nachweis des Virus im Kot ist mittels Elektronenmikroskopie (Negativ-Staining-Technik) oder mittels RT-PCR möglich (Herrewegh et al., 1995a; Addie et al., 1996; Poland et al., 1996; Foley et al., 1997b; Kennedy et al., 1998; Kipar, 2002). Beim Nachweis einer Monozyten-assoziierten Virämie mittels RT-PCR wurde eine über 12 Monate andauernde Virämie gefunden (Gunn-Moore et al., 1998a; Addie et al., 2001). Zusammen mit dem Virusnachweis im Kot spricht dies für eine Persistenz des Virus in Enterozyten und/oder Monozyten (Herrewegh et al., 1997; Gunn-Moore et al., 1998a; Kipar, 2002).

Neben der enteralen Ausscheidung kommen eine Reihe weiterer Ausscheidungsmöglichkeiten in Frage. Nach experimenteller Infektion wurde unabhängig vom Infektionsweg zwischen dem 2. und 9. oder 10. Tag post infectionem (p.i.) auch eine oropharyngeale Ausscheidung nachgewiesen (Stoddart et al., 1988). Zusätzlich gibt es Hinweise auf eine Ausscheidung mit dem Harn, da die orale Applikation von Urin an FIP erkrankter Katzen bei einer von drei Katzen zu FIP führte (Hardy und Hurvitz, 1971). Hök gelang 1989 der FCoV-Antigen-Nachweis und die Virusisolierung aus der Membrana nictitans, so dass man eine Virusausscheidung auch mit den Augensekreten annehmen kann.

Das Virusreservoir im Tier selbst scheinen, wie immunhistologische Untersuchungen an einer Katze zeigten, die Epithelzellen der hinteren Darmabschnitte (Ileum, Kolon, Rektum) sein zu können (Herrewegh et al., 1997).

Neben der Hauskatze sind noch einige andere Feliden anfällig für eine FCoV-Infektion. Dazu gehören Löwe, Puma, Leopard, Jaguar, Gepard, Luchs, Sandkatze und Palastkatze (Pedersen, 1987).

FCoV kommen praktisch in allen Umgebungen, in denen eine große Anzahl an Katzen zusammen leben, enzootisch vor (Hoskins, 1997). Die FIP-Mortalitätsrate liegt in Katzenhaushalten mit ein oder zwei älteren Tieren bei 1:5000, während sie in dicht gehaltenen Katzensgruppen bei 5% liegt (Addie et al., 1995; Fehr et al., 1995; Postrino Reeves, 1995). Dies bedeutet also eine niedrige Morbidität der FIP,

während die Mortalität nahezu 100% erreicht (Pedersen et al., 1981a, 1983; Ford, 1982).

Foley et al. (1997a) sprechen von einer „triad of FIP risk factors“: 1) eine eng zusammenlebende Katzenpopulation, in der eine fäkal-orale Übertragung leicht möglich ist, 2) chronische Virusausscheider und 3) ein hoher Prozentsatz an empfänglichen Tieren. Nach neueren Studien besteht eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für junge (6 Monate bis 2 Jahre), reinrassige, nicht kastrierte Katzen, in den Monaten Januar bis April an FIP zu erkranken (Rohrbach et al., 2001).

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

Wolfe und Griesemer (1966) erfassten erstmals bei 16 Katzen mit Aszites und fibrinöser Peritonitis die charakteristischen Alterationen unter dem Krankheitsbild der Felinen Infektiösen Peritonitis. 1972 wiesen Montali und Strandberg nach, dass neben der bis dahin bekannten klassischen exsudativen eine zweite, trockene Verlaufsform der FIP existiert. Bei der feuchten Form steht eine exsudative Serositis mit peritonealen und/oder pleuralen Flüssigkeitsansammlungen im Vordergrund. Bei der trockenen Verlaufsform finden sich pyogranulomatöse Herde in Viszeralorganen sowie ZNS und/oder Augen (August, 1989; Hoskins, 1991; Wolf, 1997). Die feuchte Form tritt viermal häufiger als die trockene auf (Rohrer et al., 1993). Der Krankheitsverlauf ist progressiv und meist fatal. Klinisch stellen sich im Anfangsstadium der FIP unspezifische Symptome mit Inappetenz, Apathie, Anämie, Ikterus, therapieresistentem Fieber, respiratorischen und/oder intestinalen Symptomen ein (Ward und Pedersen, 1969; Rohrer et al., 1993; Hirschberger et al., 1995). Das fortgeschrittene Krankheitsbild richtet sich nach der Verlaufsform. Beim chronischen Krankheitsverlauf finden sich bei der effusiven FIP zunehmende Flüssigkeitsansammlungen im Abdomen und/oder Thorax, wobei Pleuraergüsse bei bis zu 25% aller feuchten FIP-Fälle auftreten (Neu und Pfeiffer, 1985; August, 1989). Das Exsudat ist sehr charakteristisch und daher diagnostisch hilfreich. Es stellt sich als strohfarbene, klare, teils aber auch leicht getrübe, fadenziehende Flüssigkeit mit Fibrinflocken dar, welche v.a. in der Bauchhöhle ein Volumen von wenigen Millilitern bis zu mehr als einem Liter erreichen kann (Hirschberger et al., 1995). Typische pathologisch-anatomische Befunde sind weiterhin die diffuse fibrinöse Serositis mit

unterschiedlich stark ausgeprägten granulomatös-nekrotisierenden Veränderungen. Die histopathologischen Befunde zeichnen sich durch Fibrinlagen auf der Serosa mit eingelagerten Entzündungszellen (neutrophile Granulozyten, Makrophagen, Lymphozyten) und Mesothelzell-Hyperplasie aus (Wolfe und Griesemer, 1966; Ward und Pedersen, 1969). Die Alterationen erscheinen meistens gefäßassoziiert und in Verbindung mit fibrinös-nekrotisierenden Vaskulitiden (Montali und Strandberg, 1972; Hayashi et al., 1977; Weiss et al. 1980; Weiss und Scott, 1981c; Boudreaux et al., 1989; Kipar et al., 1998b, 2000).

Die trockene Form zeigt meist unspezifische klinische Befunde wie Abmagerung bei z.T. gutem Appetit. Häufig sind verschiedene Bauchhöhlenorgane betroffen, v.a. Nieren, Leber und Mesenteriallymphknoten (Montali und Strandberg, 1972; Ward et al., 1974; Barlough und Weiss, 1983; Hoskins, 1991; Wolf, 1997). Bei 40% der Fälle treten ZNS-Veränderungen, häufig in Kombination mit Augenläsionen (ca. 35%), auf (Pedersen, 1983). Die klinischen neurologischen Symptome sind dabei auch unspezifisch und umfassen v.a. Verhaltens- und Bewusstseinsstörungen, Nystagmus, Tremor, Ataxie und Paresen (Kornegay, 1978). Am Auge kann die FIP in Uvea, Chorioidea, Retina und Nervus opticus zu Läsionen führen (Slauson und Finn, 1972; Weber, 2000). In der Regel stellen sich die Augenveränderungen aber als Uveitiden dar, was sich aus der hohen immunologischen Sensibilität der Uvea ergibt (Schmidt, 1998).

Die typische trockene Verlaufsform der FIP ist im Vergleich zur feuchten FIP pathohistologisch durch größere, fokale, oberflächliche und bis in die Tiefe ziehende granulomatöse Läsionen im Parenchym betroffener Organe bzw. der serösen Häute gekennzeichnet (Pedersen, 1995). Im ZNS finden sich bevorzugt oberflächennahe pyogranulomatös-nekrotisierende Läsionen der Meningen, des Plexus chorioideus und des Ependyms (Slauson und Finn, 1972; Feldmann, 1974; Kornegay, 1978; Hayashi et al., 1980). Das Zellbild wird von neutrophilen Granulozyten, Plasmazellen, Makrophagen und Lymphozyten geprägt. Außerdem finden sich in tieferen Gehirnarealen perivaskuläre mononukleäre Infiltrate und Gliaknötchen. Kipar et al. (1998b) teilten die FIP-Veränderungen im Rahmen einer Arbeit zu deren systematischen histologischen und immunhistologischen Charakterisierung in diffuse Läsionen auf serösen Häuten, Granulome mit und ohne zentrale Nekroseherde, granulomatös-nekrotisierende Vaskulitiden und perivaskuläre mononukleäre Infiltrate ein. Diffuse Alterationen der serösen Häute zeigten eine Mesothelzellaktivierung und

einzelne CoV-exprimierende Makrophagen oder Fibrinansammlungen mit granulomatös-nekrotisierenden Veränderungen. Das darunterliegende unveränderte Gewebe war häufig durch einen Saum aus B-Zellen und Plasmazellen (teilweise FCoV-Antikörper positiv) vom veränderten Gewebe separiert. Granulome mit zentraler Nekrose waren durch teils FCoV-Antigen positive Makrophagen und wenige neutrophile Granulozyten gekennzeichnet. Peripher fanden sich nur wenige B-Zellen und Plasmazellen. Bei Granulomen ohne Nekrosen zeigten sich weniger Makrophagen und neutrophile Granulozyten mit gleichzeitig geringerer CoV-Expression. Dafür waren sie von einem breiten Band aus B-Zellen und Plasmazellen, in denen teilweise CoV-spezifische Antikörper nachgewiesen werden konnten, umgeben. In der Leptomeninx und im Netz konnten fokale und perivaskuläre lymphoplasmazelluläre Infiltrate nachgewiesen werden, ohne dass dabei jedoch FCoV-Antigen dargestellt werden konnte. In diesen Lokalisationen wurden besonders häufig granulomatös-nekrotisierende Vaskulitiden mit FCoV-Antigen-positiven Makrophagen ermittelt (Kipar et al., 1998b).

2.2.3 Veränderungen im hämolymphatischen Gewebe bei FIP

Die Veränderungen im hämolymphatischen Gewebe von Katzen mit FIP werden unterschiedlich beschrieben (Wolfe und Griesemer, 1966; Montali und Strandberg, 1972; Hayashi et al., 1980; Weiss und Scott, 1981c; Weiss et al., 1990; Haagmans et al., 1996; Kipar et al., 1999b; Kipar, 2002). So ist z.B. die Rede sowohl von einer lymphatischen Hyperplasie als auch von einer Depletion.

Wolfe und Griesemer beschrieben 1966 Veränderungen in Mesenteriallymphknoten (Noduli lymphatici jejunes) und in der Milz. Sie fanden eine entzündliche Reaktion, die vom Mesenterium ausgehend die Kapsel der Mesenteriallymphknoten penetrierte und sich dann im Parenchym ausbreitete. Weiterhin beschrieben sie Herde von Koagulationsnekrose und eine pyogranulomatöse Entzündung. Teilweise lagen in unterschiedlichen Mesenteriallymphknoten von ein und derselben Katze sowohl eine lymphatische Depletion als auch Hyperplasie vor. Als weitere Veränderungen fanden sich Stauung, Ödem, Hämosiderose, Erythrophagie und/oder eine Hyperplasie der retikuloendothelialen Zellen der Rinde.

Die Milz wies subkapsuläre Läsionen aus einer milden Infiltration mit neutrophilen Granulozyten und eine Proliferation von Retikuloendothelzellen auf. Häufiger traten

auch subseröse Läsionen, bestehend aus wenigen Histozyten, neutrophilen Granulozyten, Lymphozyten und Plasmazellen, auf. Außerdem stellten die Autoren eine lymphatische Depletion und Hämosiderose fest. Das Milzparenchym wies teilweise multiple Granulome auf (Wolfe und Griesemer, 1966; Kipar, 2002).

Weiss et al. untersuchten (1981b) unter anderem Mandibular-, Retropharyngeal-, Tracheobronchial-, Sternal-, Mesenterial- und Zäkallymphknoten histologisch. Dabei fanden sich im frühen Stadium der Infektion (2 Tage nach experimenteller Infektion mit einem Lebend-Virus-Aerosol bestehend aus dem Virusstamm UCD-1 in Leberhomogenat) eine Sinushistiozytose und entweder eine parakortikale Hyperplasie oder Herde von lymphatischer Depletion und milder Infiltration mit neutrophilen Granulozyten. Am 3. Tag nach der Infektion stellte sich eine hochgradige lymphatische Depletion mit multiplen Nekrosen ein. Außerdem lagen eine ausgeprägte Sinushistiozytose und eine Erythrophagie vor. Danach zeigten sich Herde mit Nekrosen, die von neutrophilen Granulozyten infiltriert und von proliferierenden Makrophagen und retikuloendothelialen Zellen sowie wenigen Lymphozyten und Plasmazellen umgeben waren. Im Bereich von thrombosierte Gefäßen kam es zur Koagulationsnekrose. 1990 beschrieben Weiss et al. in einer Studie Sternal- und Mesenteriallymphknoten, die vergrößert, rot und ödematös waren. Mikroskopisch fand sich eine ausgeprägte lymphatische Depletion in Thymus, Milz, peripheren Lymphknoten und Peyerschen Platten des Darms. Das lymphatische Gewebe enthielt häufig Nekroseherde in den Follikeln oder parakortikalen Regionen. In den Follikeln fehlten die germinalen Zentren oder wurden von einer amorphen eosinophilen Masse ersetzt (Weiss et al., 1990).

1982(b) beschrieben Hayashi et al. in Mesenteriallymphknoten einen Sinuskatarrh mit Akkumulation von Lymphozyten, Plasmazellen und neutrophilen Granulozyten. Außerdem fanden sie eine „noduläre Hyperplasie“ von Makrophagen, davon einige mit Erythrophagie. Die Follikel von Lymphknoten und Milz waren atrophisch.

Eine T-Zell Depletion vor allem in Milz und Mesenteriallymphknoten beschreibt Gunn-Moore (1998b). Außerdem wurden in Katzen mit FIP Apoptosen in den B- und T-Zell-Regionen sowie Thymusatrophie beobachtet (Haagmans et al., 1996; Gunn-Moore, 1998b). Die Autoren vermuten, dass die Apoptose Folge von löslichen Mediatoren der virusinfizierten Monozyten, Histozyten und neutrophilen Granulozyten ist und weniger von einer viralen Infektion der Lymphozyten herrührt.

Kipar beschreibt (2002) ein häufiges Auftreten von FIP-Läsionen in den Mesenteriallymphknoten (bei 37% der Fälle) sowie im Mediastinum/Thymus (bei 35% der Fälle). Die Milz war nur in 9% der Fälle und das Knochenmark nie betroffen. Daneben beschreibt die Autorin eine generelle T- und B-Zell-Depletion des lymphatischen Gewebes (Kipar et al., 1999b). Außerdem trat in einigen Fällen eine Sinushistiozytose auf, d.h. Mark- und Randsinus waren angefüllt mit Makrophagen (Kipar, 2002). Gesunde FCoV-infizierte Katzen zeigten dagegen eine Aktivierung des lymphatischen Gewebes (Kipar et al., 1999b, 2001). Histopathologisch auffällig war eine deutliche T-Zell-Hyperplasie, außerdem wurden in unterschiedlicher Menge CoV-Antikörper-exprimierende Plasmazellen in situ nachgewiesen.

Einen ungewöhnlichen FIP-Verlauf beschrieben Kipar et al. (1999a) bei 6 Katzen mit der klinischen Verdachtsdiagnose einer abdominalen Neoplasie. Pathologisch-anatomisch stellten die Autoren jeweils hochgradig vergrößerte Mesenteriallymphknoten fest, die das histologische Bild einer chronischen granulomatös-nekrotisierenden Lymphadenitis, teils mit Ausbildung von Granulationsgewebe, ergaben. Das Zellbild wurde von Makrophagen und neutrophilen Granulozyten in nekrotischen Arealen geprägt, teilweise geschichtet angeordnet und von zahlreichen B-Zellen umgeben. FCoV-Antigen wurde immunhistologisch hauptsächlich in Makrophagen, in nekrotischen Gebieten auch zellfrei nachgewiesen. Kein anderes Organ, außer ein Zäkallymphknoten, wies weitere für FIP-spezifische Läsionen oder FCoV-Antigen auf. Allerdings wurden immunhistologisch in der Milz sowie teilweise in Dünndarm und Leptomeninx FCoV-spezifische Antikörper in Plasmazellen nachgewiesen.

2.2.4 Pathogenese der FIP

Die wichtigste Rolle in der Pathogenese der FIP spielen wahrscheinlich Monozyten und Histozyten. FCoV-infizierte Monozyten sind verantwortlich für die Verteilung des Virus im gesamten Körper sowie, in einem aktivierten Stadium, für die Entwicklung der Vaskulitis (Weiss und Scott, 1981a; Jacobse-Geels et al., 1982; Pedersen, 1995; Kipar et al., 2004). Lange Zeit wurde davon ausgegangen, dass ein entscheidender Unterschied zwischen FECV und FIPV in ihrer Fähigkeit besteht, Monozyten und Histozyten zu infizieren und sich in diesen Zellen zu vermehren (Pedersen et al. 1981a; Pedersen, 1983, 1987). Der Anteil an Katzen mit Monozyten-assoziiierter

Virämie liegt bei Katzen mit FIP mit circa 80% jedoch nicht höher als bei klinisch gesunden Tieren (Richter et al., 1996; Gunn-Moore et al., 1998a). In vitro Studien mit feline Peritonealmakrophagen zeigten, dass die Virulenz der virulenten Coronavirus-Stämme wahrscheinlich auf deren größerer Fähigkeit, Makrophagen zu infizieren und die Infektion auf weitere Zellen auszuweiten, beruht (Stoddart, 1989), so dass davon auszugehen ist, dass ein quantitativer Unterschied in der Infektion von Monozyten bei Tieren ohne klinische Symptome und solchen, die eine FIP entwickeln, besteht (Kipar et al., 2004).

Eine erste Dokumentation für das Phänomen, dass seropositive Katzen schneller und stärker an FIP erkranken als negative, gab es bereits 1980 (Pedersen und Boyle, 1980). Dies gab einen Hinweis auf die Beteiligung des Immunsystems bei der Pathogenese der FIP. Zwischen dem Beginn der klinischen Erkrankung und dem Auftreten von Serumantikörpern besteht eine Korrelation (Pedersen und Boyle, 1980). Diese Ergebnisse werden unterstützt durch die Untersuchungen von Weiss und Scott (1981a). Die Autoren demonstrierten das frühere Einsetzen von Virämie, klinischen Symptomen, Thrombozytopenie, Lymphopenie sowie das Auftreten viraler Antigene und nekrotisierender Veränderungen in den betroffenen Organen bei seropositiven Katzen im Vergleich zu seronegativen Tieren (Weiss und Scott, 1981 a,b). Eine Erklärung für die pathologischen Veränderungen und das Phänomen der verstärkten FIP durch Antikörper schien zunächst die Demonstration von abgelagerten Immunkomplexen und damit der Hinweis auf eine Typ III-Hypersensitivität zu sein (Jacobse-Geels et al., 1980, 1982; Pedersen und Boyle, 1980; Weiss und Scott, 1981c). Bei Immunfluoreszenz-Untersuchungen konnte Immunglobulin G (IgG) und die dritte Komponente des Komplementsystems (C3) in den Gefäßläsionen und der mesangialen Region von Glomerula sowie in granulomatös-nekrotisierenden Läsionen in der Leber ebenso wie FCoV-Antigen, IgG und Komplement in den mononukleären Entzündungszellen nachgewiesen werden (Jacobse-Geels et al., 1980; Pedersen und Boyle, 1980; Weiss et al., 1980; Weiss und Scott, 1981c). Außerdem wiesen Katzen mit FIP und solche, die eine FIP entwickeln, zirkulierende FCoV-spezifische Immunkomplexe auf (Jacobse-Geels et al., 1982; Horzinek et al., 1986; Pfeiffer, 1991; Schroo, 1994; Hartmann et al., 2003). Die Ablagerung solcher Immunkomplexe in Gefäßwänden wurde als mögliche Ursache für die Entstehung der proteinreichen Körperhöhlenergüsse angesehen (Jacobse-Geels et al., 1980, 1982; Weiss und Scott, 1981a; August, 1984). Die

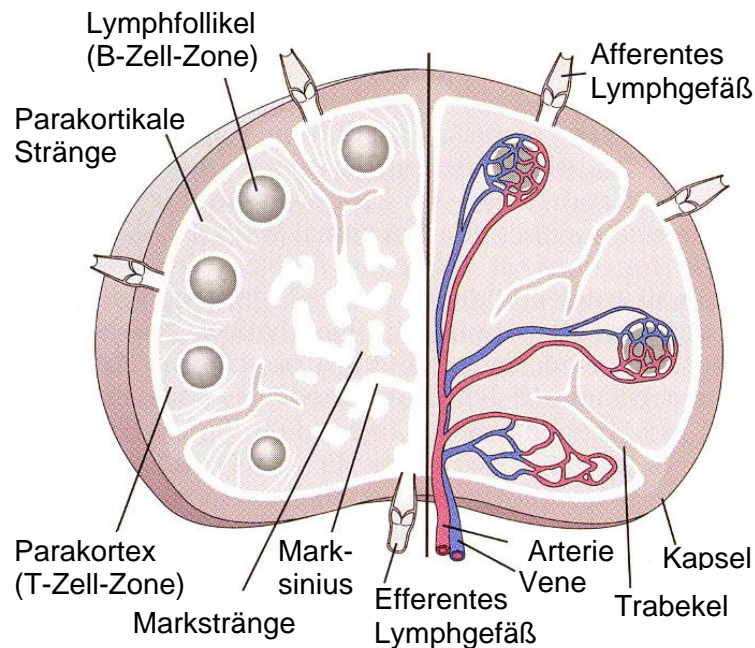
abgelagerten Immunkomplexe sollen, ganz im Sinne der Arthus-Typ-Vaskulitis, über eine Komplementaktivierung zur Freisetzung vasoaktiver Amine und zur erhöhten Gefäßpermeabilität und somit zum Austritt von Plasmaproteinen führen (Addie und Jarrett, 1998). Andererseits demonstrierten Kipar et al. (2004) einen signifikanten Unterschied in Morphologie, Zellzusammensetzung und Verteilung der granulomatösen Vaskulitis der FIP im Vergleich zu allen anderen immunmedierten Vaskulitiden, die bei Mensch und Tier beschrieben wurden. Aufgrund dieser Studie nimmt die Autorin an, dass die Vaskulitis, die sich an kleineren und mittleren Venen abspielt, durch aktivierte, zirkulierende Monozyten hervorgerufen wird (Kipar et al., 2004).

Ein weiterer Hinweis auf eine antikörperabhängige Verstärkung (antibody-dependent enhancement, ADE) der FIP-Infektion wurde bei primären feline Peritonealmakrophagen *in vitro* gewonnen (Stoddart, 1989). Die Autoren stellten eine verstärkte Infektion von feline Makrophagen durch virulente FIPV-Isolate nach vorheriger Inkubation des Virus mit Coronavirus-Antikörpern fest. Auch die Ergebnisse von Olsen et al. (1992) sprechen für eine ADE. Die Autoren vermuten eine ADE durch Antikörper für spezifische Stellen auf dem S-Protein. Weiterhin bestehe eine strenge Korrelation zwischen der Fähigkeit eines Antikörpers zur Neutralisation und ADE (Olsen et al., 1992). Diese Vermutung wird durch Untersuchungen von Corapi et al. (1992) unterstützt, die zeigen konnten, dass neutralisierende Antikörper auch ADE verursachen. Die Basis dieses Phänomens wurde in der Bindung von Immunkomplexen an Fc-Rezeptoren für IgG auf Makrophagen, den Zielzellen des FCoV, gesehen (Corapi et al., 1992). Bisher gibt es aber keine Hinweise auf ADE bei natürlichen FIP-Fällen. Dagegen stellen Addie et al. (1995) sogar eine größere Resistenz gegen FIP bei seropositiven Katzen fest. Eine mögliche Erklärung wäre, dass die Infektion mit einem FCoV-Stamm die Tiere gegenüber einer Superinfektion mit anderen FCoV-Stämmen resistent macht (Herrewegh et al., 1997; Addie et al., 2000).

2.3 Lymphknoten

2.3.1 Allgemeines über Lymphknoten

Abbildung 2.4: Modell eines Lymphknotens mit Gefäßversorgung (Abbas, Lichtman, Pober, 2000b)



Lymphknoten gehören bei Säugetieren zusammen mit den Tonsillen, der Milz und den Peyerschen Platten des Darms zu den peripheren lymphatischen Organen (Vollmerhaus, 1996). Als zentrale lymphatische Organe werden Thymus und Knochenmark bezeichnet. Hier findet die Entwicklung der Lymphozyten sowie deren Differenzierung statt (Vollmerhaus, 1996).

Die Hauptfunktion der Lymphknoten ist die Filtration der Lymphe und das Herausfiltern von fremdem antigenem Material. Dazu sind sie in die Lymphbahn eingeschaltet. Die Lymphknoten besitzen eine Kapsel, eine Kortexregion, bestehend aus Lymphfollikeln und Parakortex, und eine Medulla (Vollmerhaus, 1996). Die Organkapsel besteht aus Bindegewebe und kann glatte Muskelzellen enthalten. Von der Kapsel ausgehend ziehen Bindegewebssepten, die Trabekel, ins Innere des Lymphknotens. In dieses Grundgerüst ist ein feines Maschenwerk aus Retikulumzellen gespannt, deren Interzellularräume mit Lymphozyten ausgefüllt sind (Vollmerhaus, 1996). Im Kortex befinden sich die Lymphfollikel, die v.a. aus B-Lymphozyten bestehen. Je nach Funktionszustand kann zwischen Primär- und

Sekundärfollikeln unterschieden werden. Die sich aus den Primärfollikeln entwickelnden Sekundärfollikel besitzen ein sogenanntes Keimzentrum, in dem die Differenzierung der aus dem Knochenmark kommenden B-Lymphozyten in Plasmazellen erfolgt, und die Mantelzone (Corona, Lymphozytenkappe) (Friess et al., 1990; Banks, 1993; Vollmerhaus, 1996). Die Mantelzone verbreitert sich an einem Pol des Follikels halbmondförmig, während sie an dem anderem Pol ein- bis zweilagig verläuft. In der Mantelzone befinden sich v.a. kleine reife B-Lymphozyten (Liu et al., 1992; Lydyard und Grossi, 1993), aber auch rezirkulierende B-Gedächtniszellen (Pistoia und Corcione, 1995). Das Keimzentrum besitzt eine dunkle und eine helle Zone („dark zone“ und „light zone“). Die dunkle Zone, die medullawärts gerichtet ist, enthält v.a. Oberflächen-Immunglobulin G (sIgG)-Antigen positive B-Lymphozyten (Zentroblasten) (Hsu und Jaffe, 1984; Liu et al., 1992). In der hellen Zone befinden sich B-Lymphozyten (Zentrozyten), die z.T. zytoplasmatisches IgG (cIgG) besitzen, T-Helferzellen, folliculäre dendritische Zellen (FDZ) und einige Makrophagen, die phagozytierte Reste von apoptotischen Zentrozyten in Form von „tingible bodies“ enthalten können (Hsu und Jaffe, 1984; Thorbecke et al., 1994). Das zwischen den Lymphfollikeln und im Grenzbereich zum Mark liegende Rindenparenchym wird als Parakortex bezeichnet. Hier finden sich überwiegend T-Lymphozyten und nur in diesem Areal treten die „high endothelial venules“ (HEV) auf, durch die die Lymphozyten des rezirkulierenden Pools das Gefäßsystem verlassen und betreten. Das lymphoretikuläre Gewebe setzt sich in Form von Marksträngen hiluswärts fort. Auch hier finden sich T- und B-Lymphozyten, jedoch ohne Anordnung zu Follikeln, sowie Makrophagen und Plasmazellen (Friess et al., 1990; Vollmerhaus, 1996).

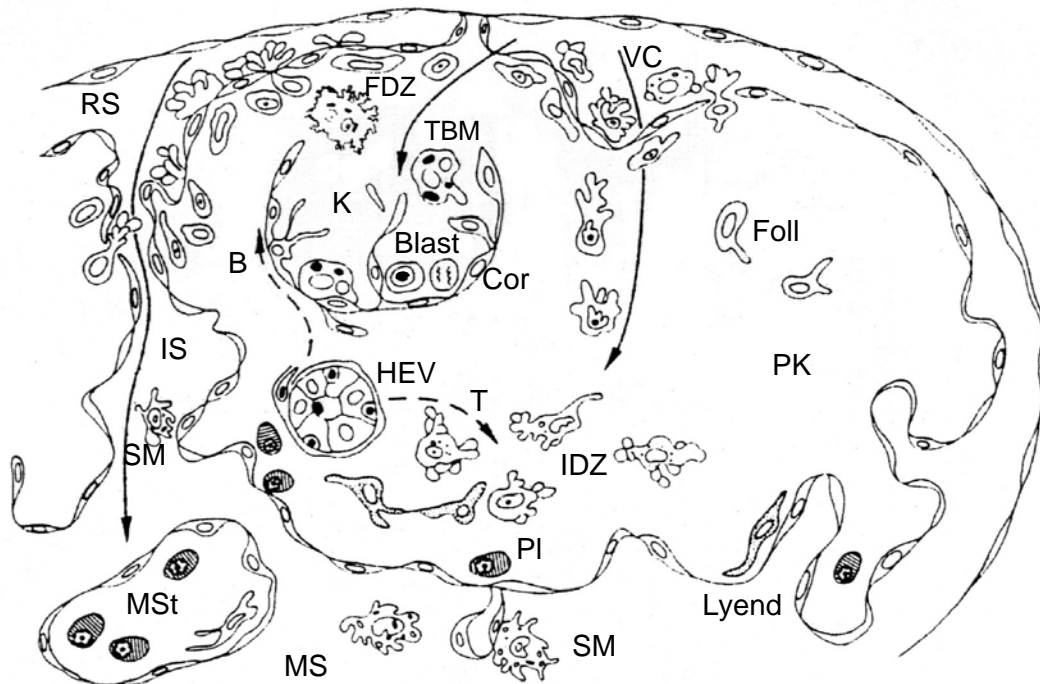
Die Lymphe gelangt über die Vasa afferentia zunächst in den unter der Kapsel gelegenen Randsinus des Lymphknotens. Von dort wird die Lymphe auf mehrere Intermediärsinus verteilt, die radiär durch die Rinde ziehen. Sie erweitern sich im Markbereich zu den Marksinus. Aus dem Hilus treten ein oder zwei abführende Lymphgefäße, die Vasa efferentia, aus.

In der afferenten Lymphe und im Randsinus kommen „veiled cells“ vor. Aufgrund ihrer Morphologie und der starken Expression von Ia-Antigen wird vermutet, dass es sich um Vorläuferzellen von interdigitierenden Zellen (IDZ) handelt (Fossum, 1984).

B- und T-Zellen gelangen aus dem Blut über die „high endothelial venules“ in den Lymphknoten. Die B-Zellen wandern danach in die Follikel, während sich die T-Zellen

im Parakortex ausbreiten (Nieuwenhuis und Ford, 1976). Monozyten entstehen aus ihren Vorläufern im Knochenmark. Sie werden in den Blutstrom entlassen, gelangen durch die Wände kleiner Blutgefäße ins Gewebe und erreichen den Lymphknoten über afferente Lymphgefäße (Fossum und Ford, 1985). Makrophagen im Lymphknoteninterstitium unterscheiden sich anhand ihrer Oberflächenmarker von Sinusmakrophagen (Dijkstra et al., 1985). So zeigen die Makrophagen von Ratten ein spezifisches Verteilungsmuster im Lymphknoten bei der Differenzierung mit Hilfe dreier Antikörper (ED1, ED2 und ED3). Während ED1 eine recht gleichmäßige Verteilung in Kortex und Medulla aufweist, besitzen die Makrophagen der Medulla und des inneren Randes des Marginalsinus eine starke ED3 Expression. ED2 wird insgesamt wenig exprimiert, aber einige positive Zellen finden sich in der bindegewebigen Kapsel (Dijkstra et al., 1985).

Abbildung 2.5: Modell eines Lymphknotens mit seinen Hauptregionen und der Zellverteilung (nach: Fossum, 1980)



Die durchgezogenen Pfeile zeigen die Migrationswege von Zellen aus dem Lymphgefäßsystem, die gestrichelten Pfeile die Migrationswege der T- und B-Zellen aus dem Blut; RS: Randsinus; IS: Intermediärsinus; MS: medullärer Sinus; Foll: Primärfollikel; K: Keimzentrum; Cor: Lymphozytencorona (Mantelzone); PK: Parakortex; MSt: Markstränge; T: T-Zellen; B: B-Zellen; Blast: Lymphoblasten (je nach Differenzierungsgrad: Zentroblasten und Zentrozyten); PI: Plasmazellen; Lyend: lymphoendotheliale Zellen; FDZ: follikuläre dendritische Zellen; SM: Sinusmakrophagen; TBM: „tingible body“ Makrophagen; VC: „veiled cells“; IDZ: interdigitierende Zellen; HEV: „high endothelial venules“

2.3.2 Lymphknoten der Katze

Die Lymphknoten wurden anhand ihres Vorkommens bei der Katze nach dem Lehrbuch der Anatomie der Haustiere von Nickel, Schummer und Seiferle (1996) ausgewählt und benannt.

Die Katze besitzt 27 regelmäßig vorkommende Lymphknoten. Diese werden im Folgenden ihren Lymphzentren zugewiesen und ihr Zu- und Abfluss wird beschrieben.

Lymphozentrum (Lc.) parotideum: Das Lc. parotideum besitzt nur einen Lymphknoten, den **Nodus lymphaticus (NI.) parotideus** (Lymphknoten Nummer 1 in der eigenen hier angewandten Nummerierung). Dieser kommt meistens in der Einzahl vor, selten sind zwei und mehr Lymphknoten vorhanden. Er befindet sich am kranialen Rand der Ohrspeicheldrüse oder im Drüsengewebe selbst. Ihm fließt Lymphe aus dem Gebiet des oberen und teils auch des unteren Augenlides, der Ohrspeicheldrüse und weiterer Teile des oberen Kopfes zu. Die Lymphe fließt dann zu den Nll. retropharyngei laterales ab.

Lc. mandibulare: Es besteht aus den **Nll. mandibulares und Nll. mandibulares accessorii** (Nr. 2). Zu finden sind diese Lymphknoten am Kieferwinkel. Meistens sind zwei größere Nll. mandibulares und seltener ein bis vier Nll. mandibulares accessorii vorhanden, die sich an den kaudalen Pol der Nll. mandibulares anschließen. Zufluss erhalten diese Lymphknoten von Ober- und Unterlippe, Kinngegend, Mundhöhle, Backendrüsen und Augenlidern. Teilweise fließt die Lymphe vom NI. parotideus und von den Nll. retropharyngei laterales durch. Der Abfluss erfolgt einerseits an den NI. retropharyngeus medialis und andererseits an die Nll. cervicales superficiales ventrales oder an die Nll. cervicales superficiales dorsales.

Lc. retropharyngeum: Der regelmäßig vorkommende **NI. retropharyngeus medialis** (Nr. 3) liegt dem Schlundkopf auf. Der Zufluss erfolgt von der Mundhöhle, dem proximalen Abschnitt des Ösophagus und der Trachea sowie den Speicheldrüsen (Glandula thyreoidea, Glandula mandibularis und teilweise Glandula parotis). Außerdem fließt die Durchgangslymphe von allen Kopflymphknoten durch.

Ein bis sieben **Nll. retropharyngei laterales** (Nr. 4) liegen kaudal der Ohrspeicheldrüse im Fettgewebe eingebettet. Sie erhalten Zufluss von der Ohrgegend, der Ohrspeicheldrüse, manchmal auch von Lippen und Augenlidern, von der Oberfläche des Platysmas und weiteren Gebieten der oberen Kopfhälfte sowie des Nackens. Der Abfluss erfolgt vor allem zum NI. retropharyngeus medialis, aber auch zum Lc. mandibulare und zu den oberflächlichen Halslymphknoten.

Lc. cervicale superficiales: Kranial des Schulterblattes, vor und unter der Pars cervicalis des Musculus trapezius und unter dem Musculus omotransversarius, liegen im Fettgewebe ein bis drei **Nll. cervicales superficiales dorsales** (Nr. 5) (Buglymphknoten). Die Lymphe erhalten diese Lymphknoten aus der dorsalen Halsgegend und der Vorderextremität. Durch sie hindurch fließt die Lymphe vom NI. cervicalis superficialis ventralis, manchmal auch vom NI. retropharyngeus medialis

und den NII. retropharyngei laterales. Die Lymphe fließt in den Endabschnitt des Truncus jugularis oder direkt zum Venenwinkel ab.

Der **NI. cervicalis superficialis ventralis** (Nr. 6) findet sich meistens in Einzahl, selten sind zwei Knoten vorhanden, an der Abgangsstelle der Vena cervicalis superficialis. Der Zufluss erfolgt von der ventralen Halsgegend, vom Brustbein, vom Lc. mandibulare und retropharyngeale und selten auch vom NI. retropharyngeus medialis. Der Abfluss erfolgt über den Endabschnitt des Truncus jugularis oder den Venenwinkel.

Lc. cervicale profundum: Von diesem Lymphzentrum kommen nur die **NII. cervicales profundi caudales** (Nr. 7) regelmäßig vor. Ein bis sechs dieser Lymphknoten liegen auf der Ventralseite der Trachea nahe vor dem Brusteingang. Die Lymphe kommt von Trachea, Ösophagus, Schilddrüse, vom Lcc. mediastinale, bronchale und thoracicum ventrale und vom NI. cervicalis profundus medius. Außerdem treten auch Nebenäste des Mündungsteils des Truncus jugularis in den Lymphknoten ein. Der Abfluss geschieht in den Venenwinkel und in die Mündungsteile der Lymphsammelgänge.

Lc. axillare: Regelmäßig vorkommende Lymphknoten des Lc. axillare sind die **NI. axillaris proprius** (Nr. 8) und **NII. axillares accessorii** (Nr. 9). Der NI. axillaris proprius befindet sich an der Gabel zwischen Vena thoracica lateralis und Vena axillaris. Er kommt meistens in der Einzahl vor, selten sind zwei Knoten vorhanden. Die Lymphe gelangt in diesen Knoten aus Haut und Unterhaut an der medialen Fläche von Ober- und Unterarm, der lateralen Brustwand und manchmal der palmaren Fläche der Vordergliedmaße, sowie von den NII. axillares accessorii. Der Abfluss erfolgt teils oder ausschliesslich zum Venenwinkel.

In Höhe des 3.-6. Interkostalraumes entlang der Vena thoracica lateralis finden sich 3-7 Knoten der NII. axillares accessorii. Zufluss erhalten sie von der Haut an der Innenseite von Ober- und Unterarm, aus der Lendenregion, der seitlichen und dorsalen Brustwand und der Lymphgefäße vom Gesäuge.

Lc. thoracicum ventrale: Der einzige regelmäßig vorkommende Lymphknoten ist der **NI. sternalis cranialis** (Nr. 10). Meistens liegt ein Knoten, manchmal kommen aber auch bis zu fünf Knoten vor, im kranialen, inneren Bereich des Brustbeins. Zufluss erhält der Knoten von der ventralen Brust- und Bauchwand, vom Brustfell, Zwerchfell und Herzbeutel. Außerdem erhält er die Durchflusslymphe von den inkonstanten NI. sternalis caudalis und NI. phrenicus sowie von den NII. mediastinales craniales und

NII. cervicales profundi caudales. Der Abfluss erfolgt über den Mündungsteil des Ductus thoracicus oder Ductus lymphaticus dexter oder auch direkt in den Venenwinkel. Indirekt erfolgt ein Abfluss zu den NII. mediastinales craniales. Über die Zwerchfelllymphgefäße besteht anscheinend auch eine Verbindung mit den NII. lumbales aortici.

Lc. mediastinale: Regelmäßig kommen die **NII. mediastinales craniales** (Nr. 11) im präkardialen Mittelfell vor. Das tributäre Gebiet besteht aus Herz, Trachea, Thymus, Ösophagus, Brustfell und Herzbeutel. Durchflusslymphe kommt vom NI. sternalis cranialis, Lc. bronchale und Lc. thoracicum dorsale. Die Lymphe fließt in den Venenwinkel und auch in die Mündungsteile der großen Lymphsammelgänge ab.

Lc. bronchale: Die **NII. bifurcationis dexter, sinister und medius**----- (Nr. 12) liegen an der Aufteilung der Luftröhre in die Stammbronchien. Der Zufluss erfolgt vor allem aus der Lunge, aber auch vom Herzen, Herzbeutel, Mittelfell und Zwerchfell. Der Abfluss erfolgt über die NII. mediastinales craniales sowie auch direkt in den Ductus thoracicus oder den Venenwinkel.

Lc. lumbale: Die **NII. lumbales aortici** (Nr. 13) liegen in größerer Anzahl zu beiden Seiten der Aorta abdominalis aufgereiht. Der Zufluss erfolgt von Zwerchfell, Nieren, Nebennieren, dorsaler Bauchwand, Eierstöcken, Eileiter und Uterus bzw. Hoden. Die Lymphe des Lc. iliofemorale (sehr selten vorhanden) und einigen Lymphgefäßen des Lc. coeliacum, Lc. mesentericum craniale und Lc. mesentericum caudale fließt durch die NII. lumbales hindurch. Über die Lendenzisterne und die Trunci lumbales fließt die Lymphe ab. Es besteht eine Verbindung über Zwerchfelllymphgefäße zum NI. sternalis cranialis.

Lc. coeliacum: Hierzu gehören die NII. lienalis, gastrici, hepatici und der NI. pancreaticoduodenalis. Die **NII. lienalis** (Nr. 14) finden sich entlang der V. lienalis. Ihren Zufluss erhalten sie von der Milz, der großen Krümmung des Magens und dem linkem Pankreasschenkel. Der Abfluss erfolgt über den Truncus visceralis und die NII. hepatici.

Die **NII. gastrici** (Nr. 15) kommen an der kleinen Krümmung des Magens vor. Sie erhalten ihre Lymphe von Magen, Leber und Speiseröhre. Der Abfluss erfolgt wie bei den NII. lienalis. Außerdem scheint auch eine Verbindung zum NI. sternalis cranialis zu bestehen.

Um die V. portae liegen mehrere **NII. hepatici** (Nr. 16). Der Zufluss erfolgt von Leber, großer Krümmung des Magens, Speiseröhre, Zwerchfell, linkem Schenkel und

Mittelteil des Pankreas und der Pars cranialis duodeni. Sie erhalten die Durchgangslymph von allen peripheren Knoten des Lc. coeliacum. Der Abfluss erfolgt über den Truncus visceralis.

Der **Nl. pancreaticoduodenalis** (Nr. 17) findet sich an der V. pancreaticoduodenalis cranialis. Er filtrierte die Lymphe von Magenausgang, Duodenum, Mittelteil und rechtem Schenkel des Pankreas. Über die Nll. hepatici erfolgt der Abfluss. Auch hier besteht über Zwerchfelllymphgefäße eine Verbindung zum Nl. sternalis cranialis.

Lc. mesentericum craniale: Dieses Lymphzentrum wird von den Nll. jejunales, caecales und colici gebildet. Die **Nll. jejunales** (Nr. 18) (Mesenteriallymphknoten) reichen von der Gekrösewurzel bis ins Mesojejenum auf beiden Seiten der Aa. und Vv. jejunales hinein. Der gesamte Dünndarm und der Mittelteil des Pankreas stellen das tributäre Gebiet dieser Knoten dar. Ein Durchfluss erfolgt von den Nll. mesenterici caudales. Die Lymphe fließt über den Truncus visceralis ab.

Zu beiden Seiten des Blinddarmkopfes liegen die **Nll. caecales** (Nr. 19). Der Zufluss erfolgt von Zäkum und Ileum, ein Durchfluss von benachbarten Nll. colici, der Abfluss über die Nll. jejunales und Trunci lumbales.

Im Gekröse des Colon ascendens und transversum sind die **Nll. colici** (Nr. 20) anzutreffen. Ihnen fließt die Lymphe von Ileum, Colon ascendens und transversum und teilweise auch Colon descendens sowie vom Zäkum zu. Durchgangslymph erhalten sie von den Nll. mesenterici caudales und Nll. jejunales. Der Abfluss erfolgt über die Trunci lumbales.

Lc. mesentericum caudale: Die **Nll. mesenterici caudales** (Nr. 21) liegen im Gekröse des Colon descendens. Der Zufluss erfolgt vom Colon descendens und Rektum. Über die Nll. colici, Trunci lumbales und Nll. lumbales aortici fließt die Lymphe wieder ab.

Lc. iliosacrale: Die **Nll. iliaci medialis** (Nr. 22) befinden sich zu beiden Seiten der Aorta abdominalis zwischen dem Abgang der Aa. circumflexae ilium und der Aortenaufzweigung. Sie erhalten die Lymphe von Beckenwand, Beckengliedmaßen, Uterus und Eierstöcken bzw. Hoden und Harnblase sowie die Durchgangslymph aller noch zu beschreibenden Lymphzentren. Der hauptsächliche Abfluss erfolgt über die Trunci lumbales, ein Teil jedoch auch zu den Nll. lumbales aortici.

Unmittelbar nach Abgang der Aa. iliacaе internaе finden sich die **Nll. sacrales** (Nr. 23), die Lymphe vom Rektum, Uterus, Vagina, Harnblase, Harnröhre, Beckenwand,

Beckenausgang, Schwanz, Beckengliedmaße und vom inkonstanten NI. iliofemoralis erhalten. Die Lymphe fließt zu den NII. iliaci mediales ab.

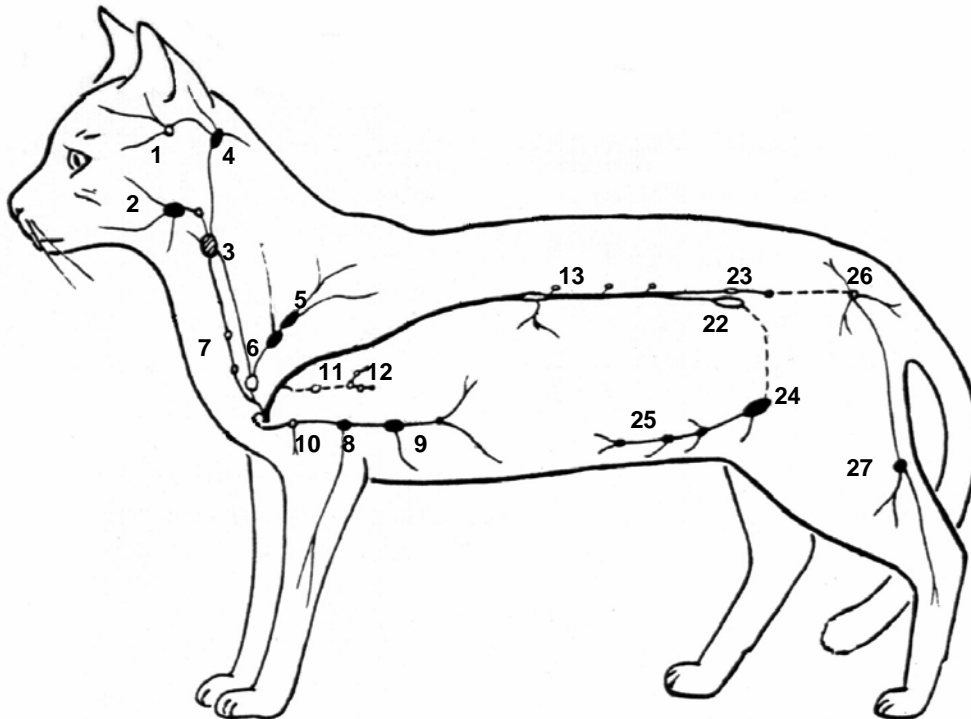
Lc. inguinale superficiale: Regelmäßig kommen der NI. inguinalis superficialis und die NII. epigastrici caudales vor. Der **NI. inguinalis superficialis** (Nr. 24) kann im Zwischenschenkelspalt an der A. und V. pudenda externa gefunden werden. Der Zufluss erfolgt über Lymphgefäße der Regio inguinalis und der Regio glutea sowie beim weiblichen Tier aus der hinteren Hälfte des Gesäuges. Der Abfluss geschieht über das Lc. iliosacrale.

Die **NII. epigastrici caudales** (Nr. 25) kommen an der ventralen Bauchwand entlang der A. und V. epigastrica caudalis vor. Ihr tributäres Gebiet umfasst den kaudalen Abschnitt der ventralen Bauchwand und die Subkutis des Oberschenkels. Sie geben ihre Lymphe zum NI. inguinalis superficialis, aber auch zum Lc. thoracicum ventrale ab.

Lc. ischiadicum: Der **NI. ischiadicus** (Nr. 26) findet sich an der A. und V. glutea caudalis. Seinen Zufluss erhält er von Haut, Unterhaut und Faszien des Oberschenkels, Lymphgefäßen der Regio analis und auch von tieferen Lymphgefäßen der Hintergliedmaße. Durch ihn fließt die Lymphe des NI. popliteus. Der Abfluss erfolgt zum Lc. iliosacrale.

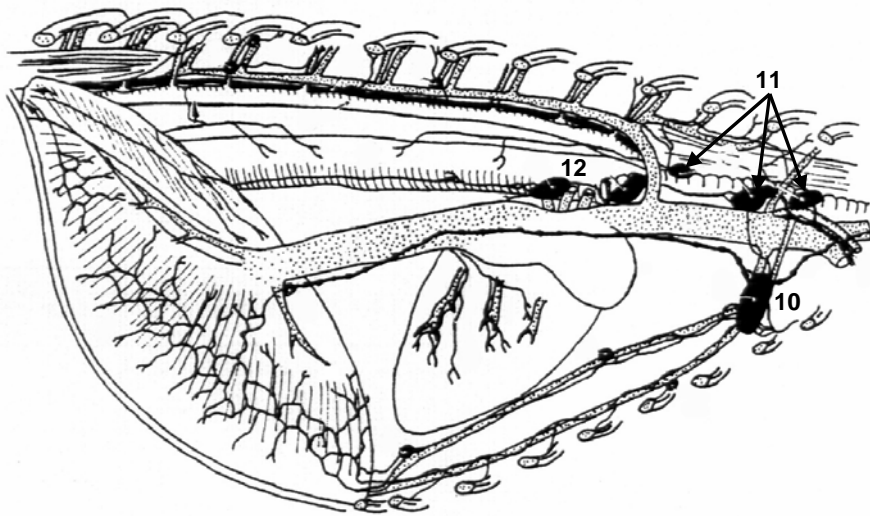
Lc. popliteum: Subkutan in der Kniekehle liegt der **NI. popliteus superficialis** (Nr. 27) (Kniekehllymphknoten). Er ist zuständig für die Lymphe vom Fuß der Hintergliedmaße und Haut und Unterhaut des Unterschenkels. Der Abfluss erfolgt zum Lc. iliofemorale (inkonstant) und NI. ischiadicus.

Abbildung 2.6: Regelmäßig vorkommende Lymphknoten der Katze (nach: Vollmerhaus, 1996); Katze in linker Seitenansicht



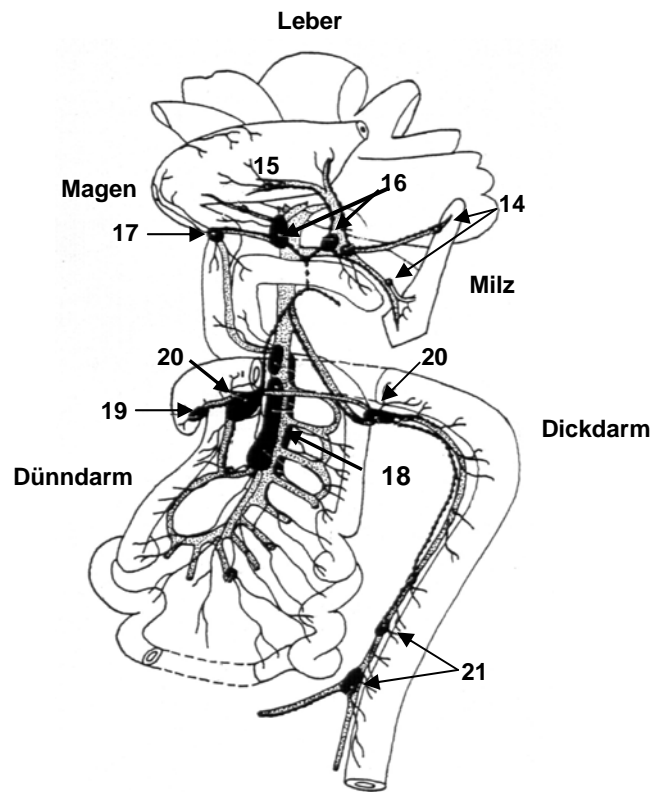
1: NI. parotideus, 2: NII. mandibulares et mandibulares acc., 3: NI. retropharyngeus med., 4: NII. retropharyngei lat., 5: NII. cervicales sup. dors., 6: NI. cervicalis sup. ventr., 7: NII. cervicales prof. caud., 8: NI. axillaris proprius., 9: NII. axillares acc., 10: NI. sternalis cran., 11: NII. mediastinales cran., 12: NI. bifurcationis dexter, sinister, medius, 13: NII. lumbales aortici, 22: NII. iliaci medialis, 23: NII. sacrales, 24: NI. inguinalis sup., 25: NII. epigastrici caud., 26: NI. ischiadicus, 27: NI. popliteus sup.

Abbildung 2.7: Regelmäßig vorkommende Lymphknoten der Katze (nach: Vollmerhaus, 1996); Brustkorb der Katze



10: NI. sternalis cran., 11: Nil. mediastinales cran., 12: NI. bifurcationis dexter, sinister, medius

Abbildung 2.8: Regelmäßig vorkommende Lymphknoten der Katze (nach: Vollmerhaus, 1996); Magen-Darm-Trakt der Katze



14: Nll. lienales, 15: Nll. gastrici, 16: Nll. hepatici, 17: Nl. pancreaticoduodenalis, 18: Nll. jejunales, 19: Nll. caecales, 20: Nll. colici, 21: Nll. mesenterici caud.

2.4 Immunhistologische Darstellung von Leukozyten bei der Katze

T- und B-Zellen sowie Monozyten und Histozyten der Katze können immunhistologisch mit verschiedenen kreuzreagierenden Antikörpern am formalinfixiertem und paraffineingebettetem Gewebe dargestellt werden. Zum Nachweis von T-Zellen dient ein polyklonaler Antikörper, der gegen das humane CD3-Antigen des T-Zellrezeptors gerichtet ist und als Pan-T-Zell-Marker fungiert (Beebe et al., 1994; Kipar et al., 1998b, 1999b; Abbas et al., 2000a).

Die Darstellung von B-Zellen ist mit Hilfe eines monoklonalen, kreuzreagierenden Antikörpers gegen das CD45R-Antigen auf B-Zellen, Plasmazellen und B-Zell-

Vorstufen der Maus (B220, Ly5) möglich. Bei der Katze dient dieser Antikörper als Pan-B-Zell-Marker (Monteith et al., 1996; Kipar et al., 1998b, 1999b).

Makrophagen können bei der Katze mit dem spezifischen monoklonalen kreuzreagierenden Antikörper MAC387 nachgewiesen werden. MAC387 wurde von Flavell und Mitarbeitern gegen eine Proteinfraction von menschlichen Monozyten produziert (Flavell et al., 1987). Mit Immunoblotting und Immunfluoreszenz-Methoden gelang es dann, L1 als spezifisches Antigen für den Klon MAC387 zu ermitteln (Brandtzaeg et al., 1988a,b). L1 (Calprotectin, myeloid/histiocyte Antigen) gehört zur Familie der Ca^{2+} -bindenden S-100 Proteine. Neben Monozyten und vor kurzem aus dem Blut ausgewanderten Makrophagen lassen sich myelomonozytäre Zellen im Knochenmark sowie neutrophile Granulozyten markieren (Dale et al., 1983; Flavell et al., 1987; Kipar et al., 1998b, 1999b, 2002; Patrineri et al., 1998).

In entzündlichen Prozessen gibt die reine Darstellung der Monozyten und Histiocyten je nach Fragestellung nicht die gewünschten Informationen, da es manchmal wünschenswert ist, auch Näheres über den Funktionszustand der Zellen zu erfahren. Dazu dient ein monoklonaler Antikörper gegen das feline CD18-Molekül (Kipar, 2002). CD18 ist Bestandteil der β_2 -Integrine, die oberflächliche, zelluläre Adhäsionsmoleküle darstellen (Abbas et al., 2000e). Diese besitzen bei der Adhäsion von Monozyten an das Endothel und bei der transendothelialen Migration eine entscheidende Rolle (Meerschaert und Furie, 1994; Issekutz, 1995; Li et al., 1998; Übersicht bei: Weber und Springer, 1998). β_2 -Integrine bestehen aus zwei nicht kovalent gebundenen Untereinheiten, der α -Untereinheit CD11 und der β -Untereinheit CD18. Während CD18 (95kD) bei allen drei Mitgliedern der Familie der β_2 -Integrine vorkommt, gibt es drei verschiedene α -Untereinheiten: „lymphocyte function-associated antigen“ (LFA-1) mit einer 180 kD α -Untereinheit (CD11a), MAC-1 mit einer 165 kD α -Untereinheit (CD11b) und das Glykoprotein 150,95 (p150,95) mit einer 150 kD α -Untereinheit (CD11c) (Abbas et al., 2000e).

CD18 wird beim Hund in Granulozyten, Makrophagen, Thymozyten und nahezu allen Leukozyten exprimiert (Moore et al., 1990). Bei der Katze wurden myeloide Zellen im Knochenmark als CD18-positiv identifiziert (Horton et al., 1988).

Eine Aktivierung durch verschiedene Substanzen bewirkt bei Monozyten wie auch neutrophilen Granulozyten eine gesteigerte Expression von Integrinen an der Zelloberfläche (Moore et al., 1990; Freyer et al., 1988; Jones et al., 1988).

Monozyten und Histiozyten in venösen und perivenösen Agglomeraten zeigen eine starke Expression von myeloid/histiocyte Antigen (Kipar et al., 2004). Außerdem sind diese Zellen CD18 positiv, was für eine Aktivierung dieser Zellen spricht (Fernandez-Segura et al., 1996).

3 Material und Methoden

3.1 Untersuchungsmaterial

Die Untersuchungen wurden an den Lymphknoten von 40 Katzen durchgeführt (s. Anhang, Tabelle 9.1), die anatomisch-pathologische und pathologisch-histologische Veränderungen im Sinne der felines infektiösen Peritonitis (FIP) aufwiesen. Die Diagnose wurde durch den immunhistologischen Nachweis von Coronavirus-Antigen (FCoV-Antigen) in den veränderten Organen abgesichert (Tammer et al., 1995; Kipar et al., 1998a,b). Untersucht werden sollten jeweils 27 Lymphknoten, die regelmäßig bei Katzen gefunden werden können (Vollmerhaus, 1996). Die Tiere entstammten dem Sektionsgut des Instituts für Veterinär-Pathologie der Justus-Liebig-Universität Gießen und wurden von Kliniken, Tierarztpraxen oder Besitzern zur Routinesektion eingeschickt. Als Kontrollkatzen dienten 10 Katzen mit anderen Erkrankungen als FIP (s. Anhang, Tabelle 9.2), die ebenfalls aus dem routinemäßigem Sektionsmaterial der Justus-Liebig-Universität Gießen stammten. Zur Beurteilung der Lymphozytendepletion wurden zum Vergleich mit einem als normal zu betrachtendem Standard Schnitte von lymphatischem Gewebe (Mesenteriallymphknoten, Knochenmark, Thymus, Milz und Dünndarm) von SPF (specific-pathogene-free)-Katzen herangezogen. Die SPF-Katzen stammten vom Department of Veterinary Pathology, University of Glasgow, Veterinary School, Glasgow, UK, und waren im Alter von 38 oder 72 Wochen.

Die Geschlechts- und Altersverteilung der FIP- und Kontrollkatzen finden sich im Anhang in den Tabellen 9.9 und 9.10. Informationen über die jeweiligen Haltungsformen waren in der Anamnese nicht erwähnt und stehen nicht zur Verfügung.

Die untersuchten Lymphknoten, ihre Zuteilung zum entsprechenden Lymphzentrum und ihre Lokalisation sind in Tabelle 9.3 im Anhang zu finden.

3.2 Bearbeitung der Proben für die histologische und immunhistologische Untersuchung

3.2.1 Fixierung der Gewebe

Die Lymphknoten wurden in neutralisiertem, nicht gepuffertem 10%igem Formalin, bzw. bei Tieren, die nicht länger als 24 h tot waren, in 4%igem Paraformaldehyd, pH 7,2-7,4 (s. Anhang) für 18-24 h bei Raumtemperatur fixiert. Anschließend erfolgte routinemäßig die Einbettung in Paraffin (Schmelzpunkt 56-58°C; Vogel GmbH & Co KG, Gießen).

3.2.2 Histopathologische Präparation

Von den in Paraffin eingebetteten Geweben wurden ca. 5 µm dicke Schnitte hergestellt, auf Eiweiß-Glyzerin-beschichtete Objektträger aufgezogen und mit Hämatoxylin-Eosin (HE) gefärbt.

Schnitte (5 µm) für immunhistologische Untersuchungen wurden auf SuperFrost® Plus-Objektträger (041300, Menzel Gläser, Braunschweig) aufgezogen und bei Raumtemperatur getrocknet. Die Lagerung der Schnitte erfolgte bei Raumtemperatur (18-24 h für den immunhistologischen Nachweis von FCoV-Antigenen und FIPV-Antikörper (FIPV-AK)) oder bei 4°C im Kühlschrank.

3.3 Immunhistologie

3.3.1 Seren und Antiseren

3.3.1.1 Schweine-, Kaninchen-, Pferde- und Rattenserum

Das Blut von Schlachtschweinen und gesunden Kaninchen, Pferden und Ratten wurde nach 2-4 h Stehen bei Raumtemperatur für 10 min bei 1500 x g zentrifugiert. Anschließend wurde das Serum abgesaugt, das Schweineserum zusätzlich filtriert und mit 0,05% Merthiolat als Konservierungsmittel versetzt. Die portionierten Seren wurden bis zur Verwendung bei -20°C gelagert.

3.3.1.2 Antiseren

3.3.1.2.1 Primärantikörper

Die verwendeten Primärantikörper sind in Tabelle 3.2 aufgeführt:

Tabelle 3.2: Primäre Antikörper, Bezugsquellen und Verdünnungen

| Antikörper/Klon | Bezugsquelle, Bestellnummer | Verdünnung |
|--|---|------------|
| Maus anti-Coronavirus (Klon FCV 3-70) | Custom Monoclonals International, Sacramento, USA | 1:100 |
| Kaninchen anti-human CD3 | Dako Diagnostika GmbH, Hamburg, A0452 | 1:100 |
| Ratte anti-Maus CD45 (Klon B220 (Ly5)) | Cedarlane Lab. Ltd.; Hornby, Canada, CL8990AP | 1:1000 |
| Maus anti-myeloid/histiocyte Ag (Klon MAC 387) | Dako Diagnostika GmbH, MO747 | 1:1000 |
| Maus anti-felines CD18 (Klon FE3.9F2) | Leukocyte Antigen Biologie Lab., P.F. Moore, University of California, Davis, USA | 1:50 |

(Verdünnung in TBS, pH 7,6; s. Anhang)

Ag=Antigen

3.3.1.2.2 Sekundärantikörper

Die verwendeten Sekundärantikörper sind in Tabelle 3.3 aufgeführt:

Tabelle 3.3: Sekundäre Antikörper, Bezugsquellen und Verdünnungen

| Antikörper | Bezugsquellen, Bestellnummer | Verdünnung |
|---|---|---------------------------------|
| Ratte anti-Maus IgG (H&L) | Dianova GmbH, Hamburg, 415005100 | 1:100 in TBS |
| Schwein anti-Kaninchen IgG | Dako Diagnostika GmbH, Hamburg, Z0196 | 1:100 in TBS mit 20% SS |
| Kaninchen anti-Ratte IgG, biotinyliert | Vector Laboratories, Burlingame, USA, BA-4000 | 1:100 in TBS (0,9 µl/100 µl) |
| Pferd anti-Maus IgG, biotinyliert | Vector Laboratories, Burlingame, USA, CA 94010 | 1:100 in TBS (0,9 µl/100µl) |

SS=Schweineserum

3.3.2 Immunhistologischer Nachweis von FCoV-Antigen

Der Nachweis des FCoV-Antigens erfolgte unter Anwendung der Peroxidase-anti-Peroxidase(PAP)-Methode (Sternberger et al., 1970; Kipar et al., 1998a,b) mit einem monoklonalen Antikörper (Maus anti-felines Coronavirus, FCoV 3-70, Custom Monoclonals International, Sacramento, USA). Sämtliche Inkubationen wurden, sofern nicht anders vermerkt, bei Raumtemperatur durchgeführt.

Durchführung:

1. 10 min Entparaffinieren der Schnitte in Xylol-Ersatz (Roti-Histol[®]; Carl Roth GmbH & Co KG, Karlsruhe); anschließend je 3 min Alkoholbäder (2 x Isopropanol, 1 x 96% Alkohol)
2. Inaktivierung der endogenen Peroxidase durch eine Inkubation in Methanol mit frisch zugesetztem 0,5% Wasserstoffperoxid (Perhydrol[®] 30% H₂O₂ p.a.; Merck Eurolab GmbH, Darmstadt) für 30 min
3. Waschen der Schnitte in TBS (pH 7,6; s. Anhang, Kapitel 9.3)
4. TUF[®] (Target Unmasking Fluid; Dianova GmbH, Hamburg)-Behandlung: Waschen der Schnitte in Aqua bidest. für 5 min; 10 min Inkubation der Objektträger in Plastikküvetten im Wasserbad (Typ 1013; Gesellschaft für Labortechnik GmbH (GfL), Burgwedel) bei 97°C in der vorgewärmten, verdünnten TUF[®]-Lösung (1 Teil TUF[®],

- 3 Teile Aqua bidest.); anschließend Abkühlen der Schnitte bei Raumtemperatur für 15 min; Waschen der Schnitte in Aqua bidest. und danach in TBS für je 5 min
5. Einsetzen der Objektträger in Coverplates™ (Life Science Int. GmbH, Frankfurt/Main) und Sequenza™-Einsätze
6. 10 min Blocken mit 10% Rattenserum in TBS
7. Übernacht-Inkubation mit dem monoklonalem Primärantikörper Maus anti-FCV bzw. dem Kontrollantikörper (monoklonaler Antikörper T1, der gegen ein Oberflächenantigen von Hühner-Bursa-Lymphozyten gerichtet ist (Hirschberger, 1987) in jeweils gleicher Verdünnung (1:100 in TBS) bei 4°C
8. Waschen der Schnitte durch Einbringen von 2 ml TBS in das Coverplate™
9. Auftragen des 1:100 in TBS verdünnten Sekundärantikörpers (Ratte anti-Maus IgG); Inkubation der Schnitte für 30 min
10. Waschen der Schnitte durch Einbringen von 2 ml TBS in das Coverplate™
11. Auftragen des 1:500 in TBS verdünnten Maus-PAP; Inkubation der Schnitte für 30 min
12. Waschen der Schnitte durch Einbringen von 2 ml TBS in das Coverplate™; Entnahme der Objektträger aus den Coverplates™
13. 10 min Inkubation unter ständigem Rühren (Magnetrührer) in einer Glasküvette in 0,05% 3,3'-Diaminobenzidintetrahydrochlorid (DAB; Fluka Feinchemikalien GmbH, Neu-Ulm) mit 0,01% Wasserstoffperoxid (s.o.) in 0,1 M Imidazolpuffer (pH 7,1; s. Anhang, Kapitel 9.3)
14. Waschen der Schnitte 3 x für je 5 min in TBS, 1 x 5 min in Kardasewitsch (s. Anhang, Kapitel 9.3) und 1 x 5 min in Aqua bidest.
15. Ca. 20 sec Gegenfärben mit Papanicolaous Hämatoxylin (Papanicolaou 1b; Merck Eurolab GmbH, Darmstadt; 1:10 in Aqua dest.) und 5 min Bläuen in Leitungswasser
16. 5 min Waschen in Aqua bidest.
17. Entwässern der Schnitte in aufsteigender Alkoholreihe und zweimaliges Klären in Roti-Histol® für je 3 min; Eindecken mit Folie im Eindeckautomaten (TissueTec®, Mod. 4765, Vogel Wilhelm GmbH, Gießen)

3.3.3 Immunhistologischer Nachweis von FCoV-spezifischen Antikörpern in situ

Für die Darstellung von FCoV-spezifischen Antikörpern in situ (Kipar et al., 1998b) wurden die Schnitte mit einer FIPV-Virussuspension 12-16 h bei 4°C inkubiert (DF-2 FIPV (Christianson et al., 1989); 10-fach konzentrierter, gereinigter, pelletierter Kulturüberstand in 1 x PBS (pH 7,4; s. Anhang, Kapitel 9.3); freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Herrn Dr. Werner Herbst, Institut für Hygiene und Infektionskrankheiten der Tiere, Justus-Liebig-Universität, Gießen); für den Nachweis wurde eine Verdünnung der Virussuspension in TBS von 1:25 eingesetzt.

Durchführung:

1. 10 min Entparaffinieren der Schnitte in Xylol-Ersatz; anschließend je 3 min Alkoholbäder (2 x Isopropanol, 1 x 96% Alkohol)
2. Inaktivierung der endogenen Peroxidase durch eine Inkubation in Methanol mit frisch zugesetztem 0,5% Wasserstoffperoxid für 30 min
3. Waschen der Schnitte in TBS (pH 7,6)
4. TUF[®]-Behandlung: Waschen der Schnitte in Aqua bidest. für 5 min; 10 min Inkubation der Objektträger in Plastikkuvetten im Wasserbad bei 97°C in der vorgewärmten, verdünnten TUF[®]-Lösung (1 Teil TUF[®], 3 Teile Aqua bidest.); anschließend Abkühlen der Schnitte bei Raumtemperatur für 15 min; Waschen der Schnitte in Aqua bidest. und danach in TBS für je 5 min
5. Einsetzen der Objektträger in Coverplates[™] und Sequenza[™]-Einsätze
6. 10 min Blocken mit 10% Rattenserum in TBS
7. 12-16 Stunden Inkubation mit der FIPV-Virussuspension (DF-2 FIPV)
8. Waschen der Schnitte durch Einbringen von 2 ml TBS in das Coverplate[™]
9. Übernacht-Inkubation mit dem monoklonalem Primärantikörper Maus anti-FCV bzw. dem Kontrollantikörper T1 in jeweils gleicher Verdünnung (1:100 in TBS) bei 4°C
10. Waschen der Schnitte durch Einbringen von 2 ml TBS in das Coverplate[™]
11. Auftragen des 1:100 in TBS verdünnten Sekundärantikörpers (Ratte anti-Maus IgG); Inkubation der Schnitte für 30 min
12. Waschen der Schnitte durch Einbringen von 2 ml TBS in das Coverplate[™]

13. Auftragen des 1:500 in TBS verdünnten Maus-PAP; Inkubation der Schnitte für 30 min
14. Waschen der Schnitte durch Einbringen von 2 ml TBS in das Coverplate™; Entnahme der Objektträger aus den Coverplates™
15. 10 min Inkubation unter ständigem Rühren (Magnetrührer) in einer Glasküvette in 0,05% 3,3'-Diaminobenzidintetrahydrochlorid mit 0,01% Wasserstoffperoxid in 0,1 M Imidazolpuffer (pH 7,1)
16. Waschen der Schnitte 3 x für je 5 min in TBS, 1 x 5 min in Kardasewitsch und 1 x 5 min in Aqua bidest.
17. Ca. 20 sec Gegenfärben mit Papanicolaous Hämatoxylin und 5 min Bläuen in Leitungswasser
18. 5 min Waschen in Aqua bidest.
19. Entwässern der Schnitte in aufsteigender Alkoholreihe und zweimaliges Klären in Roti-Histol® für je 3 min; Eindecken mit Folie im Eindeckautomaten

3.3.4 Nachweis von CD45R-Antigen (B220 (Ly 5)) (Pan-B-Zell-Marker)

Zum Nachweis der B-Lymphozyten und Plasmazellen wurde ein monoklonaler Antikörper gegen das CD45R-Antigen auf B-Zellen, Plasmazellen und B-Zell-Vorstufen (B220 (Ly 5), Klon RA3-6B2; Coffman und Weissman, 1981) unter Anwendung der Avidin-Peroxidase-Komplex (ABC)-Methode (Hsu et al., 1981; Kipar et al., 1998b, 1999a, 2001) eingesetzt.

Bei der Katze dient dieser Antikörper als Pan-B-Zellmarker (Monteith et al., 1996; Kipar et al., 1998b, 1999a).

Sämtliche Inkubationen wurden, sofern nicht anders vermerkt, bei Raumtemperatur durchgeführt.

Durchführung:

1. 10 min Entparaffinieren der Schnitte in Xylol-Ersatz; anschließend je 3 min Alkoholbäder (2 x Isopropanol, 1 x 96% Alkohol)
2. Inaktivierung der endogenen Peroxidase durch eine Inkubation in Methanol mit frisch zugesetztem 0,5% Wasserstoffperoxid für 30 min
3. Waschen der Schnitte in TBS (pH 7,6)

4. Zitratpufferbehandlung: Erhitzen von 10 mM Zitratpuffer (pH 6,0; s. Anhang, Kapitel 9.3) in Plastikküvetten im Wasserbad auf 97°C; 25 bis 30 min Inkubation der Schnitte bei 97°C im vorgewärmten Zitratpuffer; Abkühlen der Schnitte für 20 bis 25 min bei Raumtemperatur; Waschen der Schnitte in TBS
5. Einsetzen der Objektträger in Coverplates™ und Sequenza-Einsätze
6. 10 min Blocken mit unverdünntem inaktiviertem Pferdeserum
7. Übernacht-Inkubation bei 4°C mit dem monoklonalen Primärantikörper Ratte anti-Maus CD45R (1:1000 in TBS) bzw. mit TBS (Negativkontrollschnitt)
8. Waschen der Schnitte durch Einbringen von 2 ml TBS in das Coverplate™
9. Auftragen des biotinylierten Sekundärantikörpers Kaninchen anti-Ratte IgG in der Verdünnung 0,9 µl/100µl TBS; Inkubation der Schnitte für 30 min
10. Spülen der Schnitte durch Einbringen von 2 ml TBS in das Coverplate™
11. Auftragen des Avidin-Biotin-Peroxidase-Komplexes; Inkubation der Schnitte für 30 min
12. Waschen der Schnitte durch Einbringen von 2 ml TBS in das Coverplate™; Entnahme der Objektträger aus den Coverplates™
13. 10 min Inkubation unter ständigem Rühren (Magnetrührer) in einer Glasküvette in 0,05% 3,3'-Diaminobenzidintetrahydrochlorid mit 0,01% Wasserstoffperoxid in 0,1 M Imidazolpuffer (pH 7,1)
14. Waschen der Schnitte 3 x für je 5 min in TBS, 1 x 5 min in Kardasewitsch und 1 x 5 min in Aqua bidest.
15. Ca. 20 sec Gegenfärben mit Papanicolaous Hämatoxylin und 5 min Bläuen in Leitungswasser
16. 5 min Waschen in Aqua bidest.
17. Entwässern der Schnitte in aufsteigender Alkoholreihe und zweimaliges Klären in Roti-Histol® für je 3 min; Eindecken mit Folie im Eindeckautomaten

3.3.5 Nachweis von CD18

Mit der ABC-Methode erfolgte der Nachweis des Adhäsionsmoleküls CD18 mittels eines monoklonalen Antikörpers gegen felines CD18, einem Bestandteil der Familie der β_2 -Integrine.

Dabei handelt es sich um einen IgG1-Antikörper, der im Immunoblot mit peripherem Blut der Katze eine Hauptbande bei 95 kDa (CD18) und drei schwächere Banden zwischen 150 und 180 kDa (CD11a, CD11b, CD11c) zeigt (Abbas et al., 2000e).

Mit dem Adhäsionsmolekül CD18 können aktivierte Granulozyten, Makrophagen und auch Lymphozyten nachgewiesen werden, wobei bei Monozyten bereits in einer frühen Entwicklungsstufe mit einer CD18-Expression zu rechnen ist (Kansas et al., 1990).

Sämtliche Inkubationen wurden, sofern nicht anders vermerkt, bei Raumtemperatur durchgeführt.

Durchführung:

1. 10 min Entparaffinieren der Schnitte in Xylol-Ersatz; anschließend je 3 min Alkoholbäder (2 x Isopropanol, 1 x 96% Alkohol)
2. Inaktivierung der endogenen Peroxidase durch eine Inkubation in Methanol mit frisch zugesetztem 0,5% Wasserstoffperoxid für 30 min
3. Waschen der Schnitte in TBS (pH 7,6)
4. Zitratpufferbehandlung: Erhitzen von 10 mM Zitratpuffer (pH 6,0) in Plastikkuvetten im Wasserbad auf 97°C; 25 bis 30 min Inkubation der Schnitte bei 97°C im vorgewärmten Zitratpuffer; Abkühlen der Schnitte für 25 bis 20 min bei Raumtemperatur; Waschen der Schnitte in TBS
5. Einsetzen der Objektträger in Coverplates™ und Sequenza™-Einsätze
6. 20 min Blocken mit 10% inaktiviertem Pferdeserum in TBS bei Raumtemperatur
7. Inkubation für 75 min mit dem Primärantikörper Maus anti-felines CD18 (1:50 in TBS) bzw. mit dem Kontrollantikörper T1 in der gleichen Verdünnung
8. Waschen der Schnitte durch Einbringen von 2 ml TBS in das Coverplate™
9. 30 min Inkubation mit dem biotinyliertem Sekundärantikörper Kaninchen anti-Maus IgG
10. Waschen der Schnitte durch Einbringen von 2 ml TBS in das Coverplate™
11. Inkubation der Schnitte für 30 min im Avidin-Biotin-Elite Komplex
12. Waschen der Schnitte durch Einbringen von 2 ml TBS in das Coverplate™; Entnahme der Objektträger aus den Coverplates™
13. 10 min Inkubation unter ständigem Rühren (Magnetrührer) in einer Glasküvette in 0,05% 3,3'-Diaminobenzidintetrahydrochlorid mit 0,01% Wasserstoffperoxid in 0,1 M Imidazolpuffer (pH 7,1)

14. Waschen der Schnitte 3 x für je 5 min in TBS, 1 x 5 min in Kardasewitsch und 1 x 5 min in Aqua bidest.
15. Ca. 20 sec Gegenfärben mit Papanicolaous Hämatoxylin und 5 min Bläuen in Leitungswasser
16. 5 min Waschen in Aqua bidest.
17. Entwässern der Schnitte in aufsteigender Alkoholreihe und zweimaliges Klären in Roti-Histol[®] für je 3 min; Eindecken mit Folie im Eindeckautomaten

3.3.6 Nachweis von myeloid/histiocyte-Antigen

Das myeloid/histiocyte-Antigen (Calprotectin; leucocyte protein L1) wird mittels der Peroxidase-anti-Peroxidase(PAP)-Methode (Sternberger et al, 1970; Dale et al., 1983; Brantzaeg et al., 1992) mit dem Primärantikörper Maus anti-human myeloid/histiocyte Antigen (MAC387; M 0747; Dako) nachgewiesen. Der Antikörper reagiert mit Monozyten, vor kurzem aus dem Blut ausgewanderten Makrophagen und neutrophilen Granulozyten in entzündlichen Veränderungen (Dale et al., 1983; Flavell et al., 1987; Kipar et al., 1998c, 1999b; Paltrinieri et al., 1998). Sämtliche Inkubationen wurden, sofern nicht anders vermerkt, bei Raumtemperatur durchgeführt.

Durchführung:

1. 10 min Entparaffinieren der Schnitte in Xylol-Ersatz; anschließend je 3 min Alkoholbäder (2 x Isopropanol, 1 x 96% Alkohol)
2. Inaktivierung der endogenen Peroxidase durch eine Inkubation in Methanol mit frisch zugesetztem 0,5% Wasserstoffperoxid für 30 min
3. Waschen der Schnitte in TBS (pH 7,6)
4. Protease-Behandlung: Inkubation der Objektträger für 5 min in NaCl-PBS (pH 7,2) bei 37°C; danach erfolgt eine 5 min Protease-Behandlung mit 0,05% Protease (bakt. Protease Typ XXIV, P8038, Sigma) frisch verdünnt in 37°C warmen NaCl-PBS (pH 7,2); 3 x 5 min Spülen mit eiskaltem TBS
5. Einsetzen der Objektträger in Coverplates[™] und Sequenza[™]-Einsätze
6. Blocken mit 10% Rattenserum in TBS für 10 min
7. Übernacht-Inkubation mit dem Primärantikörper MAC387 (1:1000) bzw. mit dem Kontrollantikörper T1 in der gleichen Verdünnung bei 4°C

8. Waschen der Schnitte durch Einbringen von 2 ml TBS in das Coverplate™
9. Auftragen des 1:100 in TBS verdünnten Sekundärantikörpers Ratte anti-Maus IgG; Inkubation der Schnitte für 30 min
10. Waschen der Schnitte durch Einbringen von 2 ml TBS in das Coverplate™
11. Auftragen des 1:500 in TBS verdünnten Maus-PAP; Inkubation der Schnitte für 30 min
12. Waschen der Schnitte durch Einbringen von 2 ml TBS in das Coverplate™; Entnahme der Objektträger aus den Coverplates™
13. 10 min Inkubation unter ständigem Rühren (Magnetrührer) in einer Glasküvette in 0,05% 3,3'-Diaminobenzidintetrahydrochlorid mit 0,01% Wasserstoffperoxid in 0,1 M Imidazolpuffer (pH 7,1)
14. Waschen der Schnitte 3 x für je 5 min in TBS, 1 x 5 min in Kardasewitsch und 1 x 5 min in Aqua bidest.
15. Ca. 20 sec Gegenfärben mit Papanicolaous Hämatoxylin und 5 min Bläuen in Leitungswasser
16. 5 min Waschen in Aqua bidest.
17. Entwässern der Schnitte in aufsteigender Alkoholreihe und zweimaliges Klären in Roti-Histol® für je 3 min; Eindecken mit Folie im Eindeckautomaten

3.3.7 Nachweis von CD3-Antigen

Das CD3-Antigen ist Bestandteil des T-Zell-Rezeptors und wird mit dem Primärantikörper Kaninchen anti-human CD3 (A 0452; Dako Diagnostoke GmbH; Hamburg) unter Anwendung der Peroxidase-anti-Peroxidase(PAP)-Methode (Sternberger et al., 1970) nachgewiesen. Es handelt sich um einen Pan-T-Zell-Marker, der mit den T-Zellen zahlreicher Spezies reagiert (Beebe et al., 1994; Kipar et al., 1998b, 1999b; Abbas et al., 2000b). Sämtliche Inkubationen wurden, sofern nicht anders vermerkt, bei Raumtemperatur durchgeführt.

Durchführung:

1. 10 min Entparaffinieren der Schnitte in Xylol-Ersatz; anschließend je 3 min Alkoholbäder (2 x Isopropanol, 1 x 96% Alkohol)
2. Inaktivierung der endogenen Peroxidase durch eine Inkubation in Methanol mit frisch zugesetztem 0,5% Wasserstoffperoxid für 30 min

3. Waschen der Schnitte in TBS (pH 7,6)
4. Protease-Behandlung: Inkubation der Objektträger für 5 min in NaCl-PBS (pH 7,2) bei 37°C; danach erfolgt eine 5 min Protease-Behandlung mit 0,05% Protease (bakt. Protease Typ XXIV, P8038, Sigma) frisch verdünnt in 37°C warmen NaCl-PBS (pH 7,2); 3 x 5 min Spülen mit eiskaltem TBS
5. Einsetzen der Objektträger in Coverplates™ und Sequenza™-Einsätze
6. Blocken mit 1:2 verdünntem Schweineserum in TBS für 10 min
7. Übernacht-Inkubation bei 4°C mit dem polyklonalem Primärantikörper Kaninchen anti-CD3 (in 20% Schweineserum in TBS) in einer Verdünnung von 1:100 bzw. mit Kaninchenkontrollserum entsprechend verdünnt
8. Waschen der Schnitte durch Einbringen von 2 ml TBS in das Coverplate™
9. Inkubation für 30 min mit dem Sekundärantikörper Schwein anti-Kaninchen IgG
10. Waschen der Schnitte durch Einbringen von 2 ml TBS in das Coverplate™
11. Auftragen des PAP-Komplexes vom Kaninchen (1:100 in 20% Schweineserum in TBS); Inkubation für 30 min
12. Waschen der Schnitte durch Einbringen von 2 ml TBS in das Coverplate™; Entnahme der Objektträger aus den Coverplates™
13. 10 min Inkubation unter ständigem Rühren (Magnetrührer) in einer Glasküvette in 0,05% 3,3'-Diaminobenzidintetrahydrochlorid mit 0,01% Wasserstoffperoxid in 0,1 M Imidazolpuffer (pH 7,1)
14. Waschen der Schnitte 3 x für je 5 min in TBS, 1 x 5 min in Kardasewitsch und 1 x 5 min in Aqua bidest.
15. Ca. 20 sec Gegenfärben mit Papanicolaous Hämatoxylin und 5 min Bläuen in Leitungswasser
16. 5 min Waschen in Aqua bidest.
17. Entwässern der Schnitte in aufsteigender Alkoholreihe und zweimaliges Klären in Roti-Histol® für je 3 min; Eindecken mit Folie im Eindeckautomaten

3.3.8 Immunhistologische Kontrollen

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

Als Positivkontrollen für die Lymphozytenmarker (CD3 und CD45R), das myeloid/histiocyte Antigen und CD18, wurden Gewebeschnitte von Milz, Lymphknoten und Knochenmark eingesetzt.

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

3.3.9 Beurteilung der Immunhistologie

3.3.9.1 Nachweis von FCoV-Antigen

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

3.3.9.2 Nachweis von FCoV-spezifischen Antikörpern in situ

Die positive Reaktion ist als homogene hell- bis dunkelbraune Färbung des Zytoplasmas von Plasmazellen zu erkennen. Gleichzeitig zeigt sich in Zellen, die Virusantigen enthalten, die oben beschriebene Reaktion (3.3.9.1), da neben FCoV-spezifischen Antikörpern auch Virus-Antigen nachgewiesen wird.

3.3.9.3 Nachweis der Lymphozytenmarker (CD3, CD45R)

Die positive Reaktion stellt sich als mittel- bis dunkelbrauner Saum in der Zellperipherie dar.

3.3.9.4 Nachweis des myeloid/histiocyte Antigens

Bei positiver Reaktion stellt sich eine starke zytoplasmatische Braunfärbung ein.

3.3.9.5 Nachweis des CD18-Antigens

Bei positiver Reaktion zeigt sich eine feingranuläre zytoplasmatische Färbung oder ein breiter Saum in der Zellperipherie.

3.3.9.6 Quantitative Auswertung

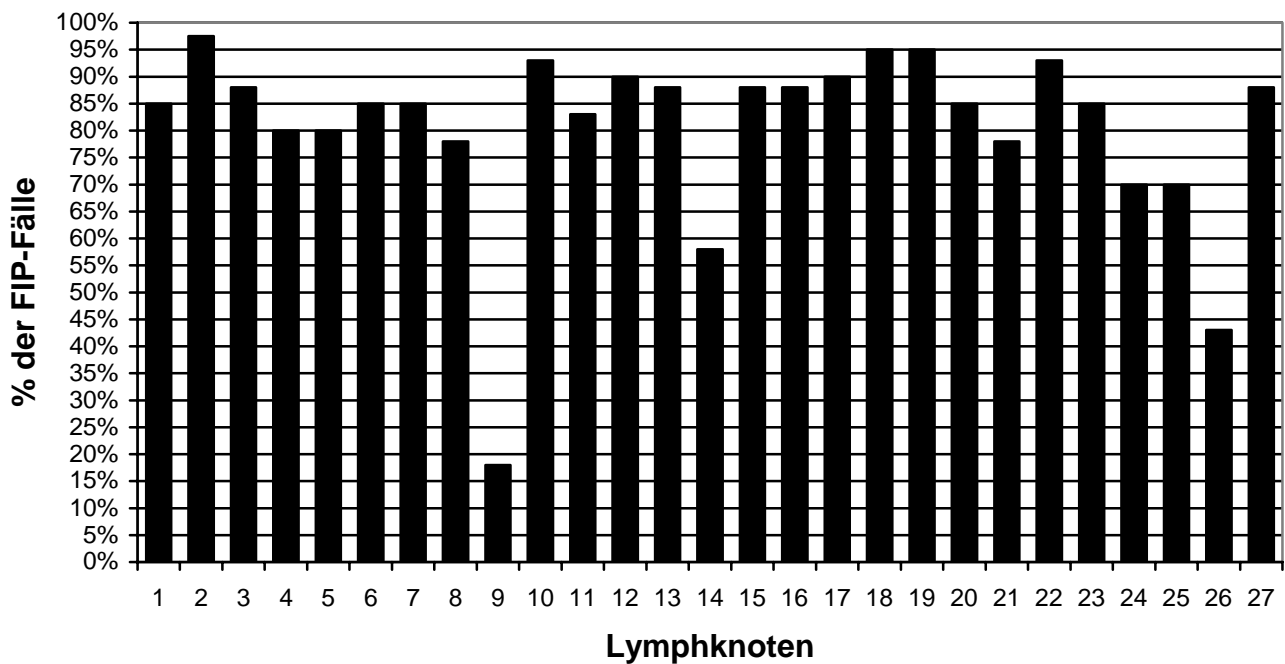
Die Menge der Zellen, die positiv mit den verschiedenen Leukozytenmarkern reagierten, wurde ins Verhältnis gesetzt zur gesamten Zellpopulation in verschiedenen Gewebekompartimenten (z.B. Lymphfollikel, T-Zell-Zonen) und somit semiquantitativ beurteilt.

4 Ergebnisse

4.1 Nachweisbare Lymphknoten

Nach dem Lehrbuch der Anatomie der Haustiere von Nickel, Schummer und Seiferle (1996) besitzen Hauskatzen in der Regel 27 regelmäßig vorkommende Lymphknoten, während weitere Lymphknoten nur bei einem geringen Teil der Tiere nachgewiesen werden können. Um die Ergebnisse bei den verschiedenen untersuchten Tieren besser vergleichen zu können, wurden nur die regelmäßig vorkommenden Lymphknoten untersucht. Bei jeder zur Sektion kommenden Katze wurden also für die weiteren Untersuchungen alle nachweisbaren Lymphknoten aufgesucht und entnommen. Wie häufig der jeweilige Lymphknoten in der Gesamtheit der 40 untersuchten Katzen mit FIP und den 10 untersuchten Kontrollkatzen mit anderen Erkrankungen als FIP (s. Anhang, Tabelle 9.2) vorlag, zeigen die Diagramme 4.1 und 4.2:

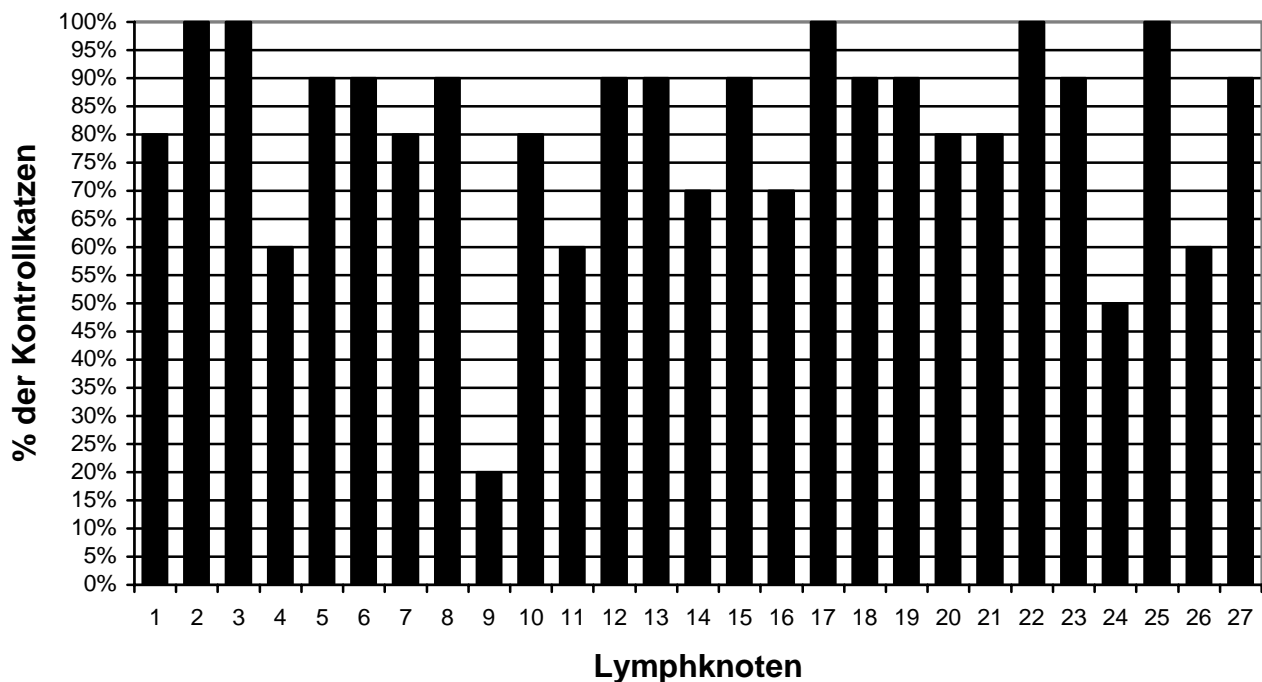
Diagramm 4.1: Nachweisbare Lymphknoten bei 40 Katzen mit FIP in Prozent



1: NI. parotideus, 2: NII. mandibulares et mandibulares acc., 3: NI. retropharyngeus med., 4: NII. retropharyngei lat., 5: NII. cervicales sup. dors., 6: NI. cervicalis sup. ventr., 7: NII. cervicales prof. caud., 8: NI. axillaris proprius., 9: NII. axillares acc., 10: NI. sternalis cran., 11: NII. mediastinales cran., 12: NI. bifurcationis dexter, sinister, medius, 13: NII. lumbales aortici, 14: NII. lienales, 15: NII. gastrici, 16: NII. hepatici, 17: NI. pancreaticoduodenalis, 18: NII. jejunales, 19: NII. caecales, 20: NII. colici, 21: NII. mesenterici caud., 22: NII. iliaci med., 23: NII. sacrales, 24: NI. inguinalis sup., 25: NII. epigastrici caud., 26: NI. ischiadicus, 27: NI. popliteus sup.

V.a. größere Lymphknoten, die zudem in wenig Fettgewebe liegen, wie die NII. mandibulares (Nr. 2; 98%), jejunales (Nr. 18; 95%) oder caecales (Nr. 19; 95%), kamen regelmäßig vor. Äußerst selten mit 18% waren dagegen die NII. axillares acc. (Nr. 9) nachzuweisen, gefolgt vom NI. ischiadicus (Nr. 26), der bereits bei 43% der an FIP erkrankten Katzen vorlag. Die Nachweisbarkeit der restlichen Lymphknoten lag zwischen 58% und 93%.

Diagramm 4.2: Nachweisbare Lymphknoten bei den Kontrollkatzen in Prozent

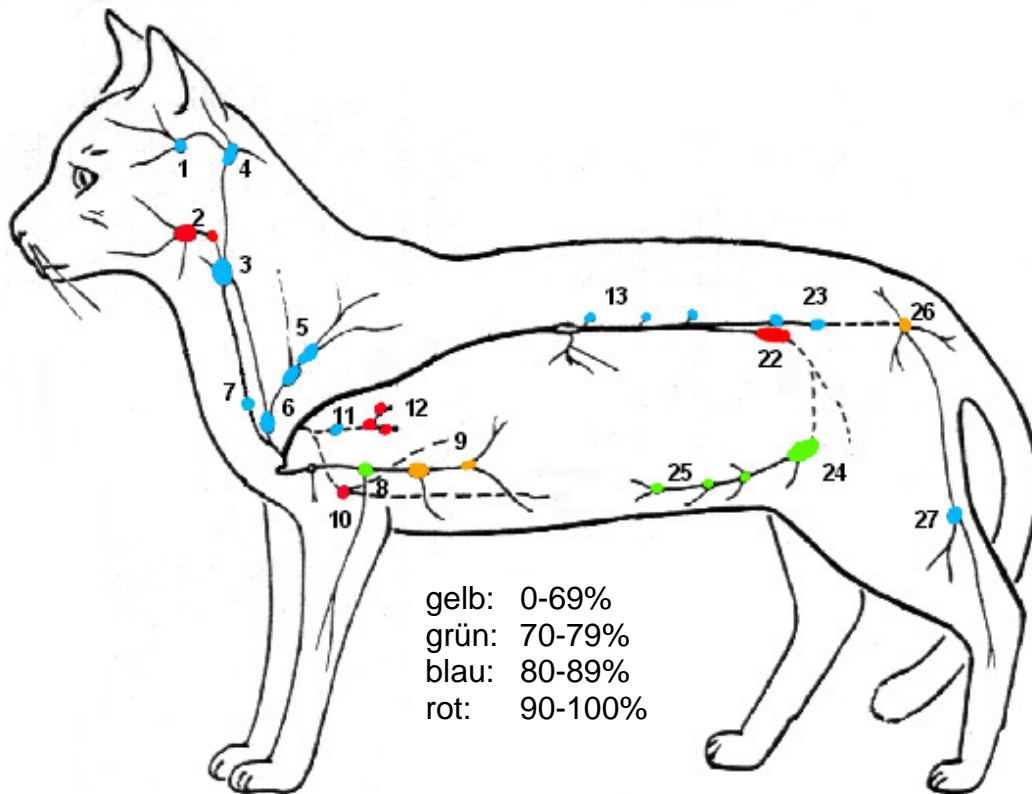


1: Nl. parotideus, 2: Nll. mandibulares et mandibulares acc., 3: Nl. retropharyngeus med., 4: Nll. retropharyngei lat., 5: Nll. cervicales sup. dors., 6: Nl. cervicalis sup. ventr., 7: Nll. cervicales prof. caud., 8: Nl. axillaris proprius., 9: Nll. axillares acc., 10: Nl. sternalis cran., 11: Nll. mediastinales cran., 12: Nl. bifurcationis dexter, sinister, medius, 13: Nll. lumbales aortici, 14: Nll. lienales, 15: Nll. gastrici, 16: Nll. hepatici, 17: Nl. pancreaticoduodenalis, 18: Nll. jejunales, 19: Nll. caecales, 20: Nll. colici, 21: Nll. mesenterici caud., 22: Nll. iliaci med., 23: Nll. sacrales, 24: Nl. inguinalis sup., 25: Nll. epigastrici caud., 26: Nl. ischiadicus, 27: Nl. popliteus sup.

Die Nll. mandibulares (Nr. 2), retropharyngei med. (Nr. 3), pancreaticoduodenales (Nr. 17), iliaci med. (Nr. 22) und epigastrici caud. (Nr. 25) fanden sich bei 100% der Kontrollkatzen. Ebenso wie bei den Katzen mit FIP waren die Nll. axillares acc. (Nr. 9) mit nur 20% bei den wenigsten Katzen nachzuweisen. Die Nachweisbarkeit der übrigen Lymphknoten lag zwischen 50% und 90%.

Zur besseren Orientierung sind die verschiedenen Lymphknoten des Körpers und speziell des Magen-Darm-Traktes in ihrer topographischen Lage und entsprechend ihrer Häufigkeit in unterschiedlichen Farben in den Abbildungen 4.1a, b, c und d dargestellt.

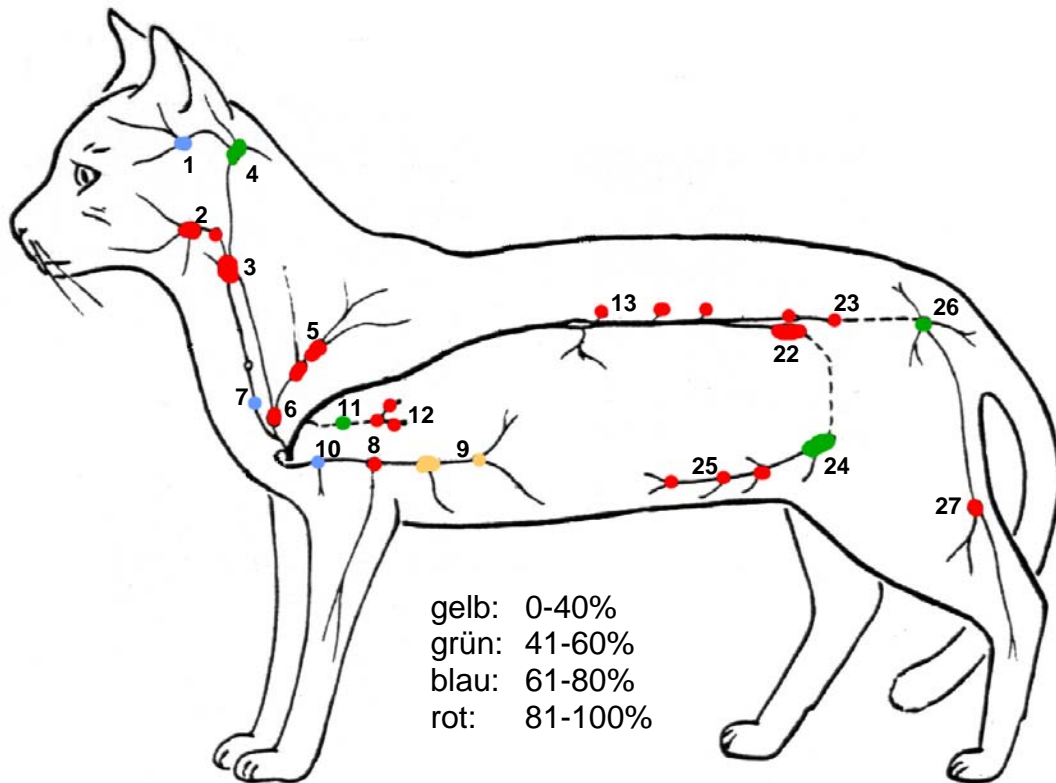
Abbildung 4.1a: Nachweisbare Lymphknoten bei 40 Katzen mit FIP, Darstellung des gesamten Körpers von der linken Seite (modifiziert nach Vollmerhaus, 1996)



1: NI. parotideus, 2: NII. mandibulares et mandibulares acc., 3: NI. retropharyngeus med., 4: NII. retropharyngei lat., 5: NII. cervicales sup. dors., 6: NI. cervicalis sup. ventr., 7: NII. cervicales prof. caud., 8: NI. axillaris proprius., 9: NII. axillares acc., 10: NI. sternalis cran., 11: NII. mediastinales cran., 12: NI. bifurcationis dexter, sinister, medius, 13: NII. lumbales aortici, 22: NII. iliaci med., 23: NII. sacrales, 24: NI. inguinalis sup., 25: NII. epigastrici caud., 26: NI. ischiadicus, 27: NI. popliteus sup.

Alle Lymphknoten, außer die NII. axillares acc. (Nr. 9, 18%, gelb), lienales (Nr. 14, 58%) (s. Abb. 4.1c) und ischiadici (Nr. 26, 43%, gelb), waren bei mindestens 70% (grün, blau, rot) der Katzen auffindbar.

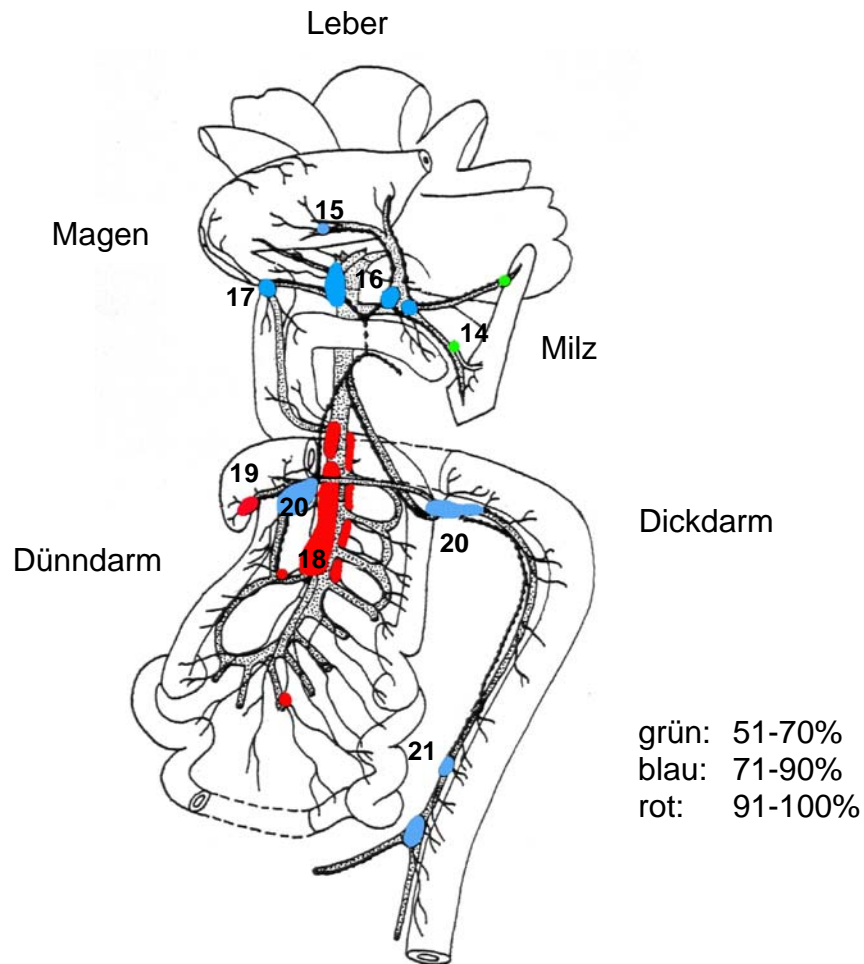
Abbildung 4.1b: Nachweisbare Lymphknoten bei 10 Kontrollkatzen, Darstellung des gesamten Körpers von der linken Seite (modifiziert nach Vollmerhaus, 1996)



1: NI. parotideus, 2: NII. mandibulares et mandibulares acc., 3: NI. retropharyngeus med., 4: NII. retropharyngei lat., 5: NII. cervicales sup. dors., 6: NI. cervicalis sup. ventr., 7: NII. cervicales prof. caud., 8: NI. axillaris proprius., 9: NII. axillares acc., 10: NI. sternalis cran., 11: NII. mediastinales cran., 12: NI. bifurcationis dexter, sinister, medius, 13: NII. lumbales aortici, 22: NII. iliaci med., 23: NII. sacrales, 24: NI. inguinalis sup., 25: NII. epigastrici caud., 26: NI. ischiadicus, 27: NI. popliteus sup.

Bei höchstens 60% (grün) der Katzen lagen die NII. retropharyngei lat. (Nr. 3), mediastinales cran. (Nr. 11), inguinales sup. (Nr. 24) und ischiadici (Nr. 27) zur Untersuchung vor. Am seltensten waren die NII. axillares acc. (Nr. 9, 20%, gelb) aufzufinden, während die übrigen Lymphknoten bei mindestens 61% (blau) oder 81% (rot) der Tiere vorhanden waren.

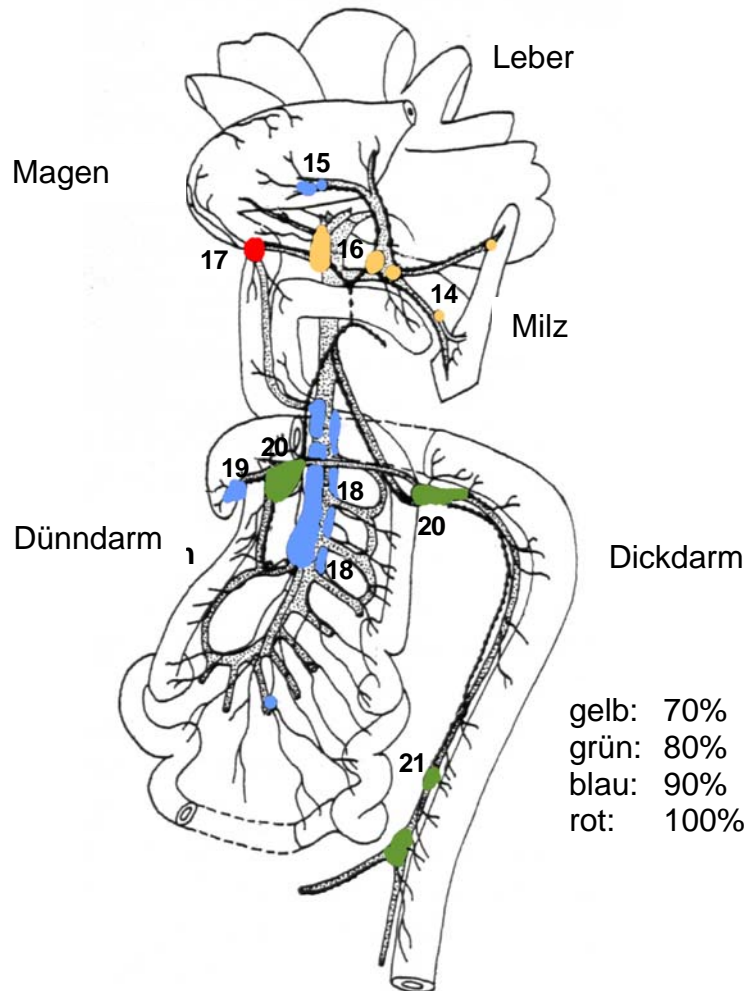
Abbildung 4.1c: Nachweisbare Lymphknoten im Bereich des Magen-Darm-Trakts bei 40 FIP-Katzen (modifiziert nach Vollmerhaus, 1996)



14: Nll. lienales, 15: Nll. gastrici, 16: Nll. hepatici, 17: Nl. pancreaticoduodenalis, 18: Nll. jejunales, 19: Nll. caecales, 20: Nll. colici, 21: Nll. mesenterici caud.

Im Bereich des Magen-Darm-Trakts konnten bis auf die Nll. lienales (Nr. 14), die bei 57% (grün) der 40 FIP-Katzen vorlagen, die anderen Lymphknoten bei mindestens 71% (blau) oder 91% (rot) der Katzen aufgefunden und untersucht werden.

Abbildung 4.1d: Nachweisbare Lymphknoten des Magen-Darm-Traktes bei 10 Kontrollkatzen (modifiziert nach Vollmerhaus, 1996)



14: NII. lienales, 15: NII. gastrici, 16: NII. hepatici, 17: NI. pancreaticoduodenalis, 18: NII. jejunales, 19: NII. caecales, 20: NII. colici, 21: NII. mesenterici caud.

Die NII. lienales (Nr. 14) und hepatici (Nr. 16) waren bei 70% (gelb) der Kontrollkatzen nachweisbar. Bei allen Kontrolltieren konnte der NI. pancreaticoduodenalis (Nr. 17, rot) aufgefunden werden und stand zur Untersuchung zu Verfügung. Die anderen Lymphknoten waren bei mindestens 80% (grün) oder 90% (blau) der Tiere vorhanden.

4.2 Morphologie der FIP-Veränderungen im Lymphknoten

Bei der histologischen Untersuchung der Lymphknoten konnten FIP-spezifische Entzündungsmuster sowohl im Lymphknoten selbst als auch im direkt umgebenden Gewebe festgestellt werden. Im Folgenden werden die Entzündungen im perilymphonodulären Gewebe als Perilymphadenitis bezeichnet. Als FIP-spezifisch wurden eine granulomatöse und/oder nekrotisierende Lymphadenitis angesehen. Weiterhin wurden folgende Perilymphadenitiden unterschieden: eine fibrinöse, fibrinös-nekrotisierende, nekrotisierende sowie eine granulomatöse Perilymphadenitis (s. Tabelle 4.1 in diesem Kapitel). Das Kriterium, diese Veränderungen als FIP-spezifisch zu bezeichnen, war der immunhistologische Nachweis von FCoV-Antigen mittels des monoklonalen Antikörpers FCV 3-70 in den Makrophagen der jeweiligen Läsionen.

Bei der granulomatösen Lymphadenitis waren die dominierenden Entzündungszellen Makrophagen. Außerdem fanden sich wenige neutrophile Granulozyten. Teilweise gingen die granulomatösen Entzündungsformen mit Nekrosen einher, oder es konnte eine hauptsächlich nekrotisierende Entzündung mit einem Vorherrschen von Nekrosen gefunden werden.

Bei den Perilymphadenitiden konnte nicht immer eindeutig entschieden werden, ob die Entzündung mit der des Lymphknotens in Verbindung stand. Z.B. führte im Abdomen eine exsudativ-fibrinöse Peritonitis auch dazu, dass die Lymphknoten der Bauchhöhle einen Fibrinüberzug aufwiesen, der sich dann histologisch als fibrinöse „Perilymphadenitis“ darstellte. In den Fällen, in denen gleichzeitig eine Lymphadenitis vorlag, die teilweise mit der Perilymphadenitis in Verbindung stand, wurde dies eindeutig als Perilymphadenitis gewertet. Neben der reinen fibrinösen Komponente fanden sich noch wenige neutrophile Granulozyten, Lymphozyten und Plasmazellen. In einigen Fällen konnten Nekrosen gefunden werden und seltener auch eine granulomatöse Perilymphadenitis, die hauptsächlich aus Makrophagen neben Lymphozyten und Plasmazellen bestand.

Die unterschiedlichen Entzündungsqualitäten und ihr Zellbild sind in folgender Tabelle 4.1 und in den Abbildungen 8.1-8.3 im Kapitel 8 dargestellt.

Tabelle 4.1: FIP-Veränderungen und ihre Morphologie

Formen der Lymphadenitis bei FIP:

| Lymphadenitis | |
|-----------------------------|---|
| Qualität | Morphologie |
| granulomatös | vor allem Makrophagen, auch wenige neutrophile Granulozyten |
| granulomatös-nekrotisierend | Makrophagen, wenige neutrophile Granulozyten, mit zentraler Nekrose |
| nekrotisierend | die Nekrosen überwiegen |

Formen der Perilymphadenitis bei FIP:

| Perilymphadenitis | |
|-------------------------|--|
| Qualität | Morphologie |
| fibrinös | Fibrinausscheidung, teilweise wenige neutrophile Granulozyten, Lymphozyten, Plasmazellen |
| fibrinös-nekrotisierend | wie fibrinöse Entzündung, aber mit Nekrosen |
| nekrotisierend | vor allem Nekrosen |
| granulomatös | vor allem Makrophagen, außerdem neutrophile Granulozyten, Lymphozyten und Plasmazellen |

In den meisten Fällen lag eine herdförmige Entzündung vor, während diffuse Veränderungen der Lymphknoten seltener gefunden wurden. Letztere gingen mit einer hochgradigen, die Lymphknotenstruktur weitgehend zerstörenden, nekrotisierenden Entzündung einher. Auf die Verteilung der Herde wird im nächsten Kapitel 4.3 eingegangen.

Die FIP-Veränderungen stellten sich als gering-, mittel- oder hochgradig dar. Fanden sich ein oder auch mehrere kleine Herde wurde die Entzündung als geringgradig bezeichnet. Breiteten sich die Herde auf größere Gebiete des Lymphknotens aus

und bezogen Mark und Rinde mit ein, so handelte es sich um eine mittelgradige Lymphadenitis. Bei weitgehendem Verlust der Lymphknotenstruktur unter Einbeziehung des gesamten Lymphknotens wurde von einer hochgradigen Veränderung gesprochen.

Die Form der FIP, ob es sich also um eine exsudative oder parenchymatöse Verlaufsform der FIP handelte, spielte bei der Morphologie der FIP-Veränderungen keine Rolle. Allerdings fand sich nur bei acht der vierzig FIP-Katzen die parenchymatöse Form (s. Anhang, Tabelle 9.4).

Welche FIP-spezifischen Läsionen in den verschiedenen Lymphknoten der jeweiligen Katze auftraten, ist in Tabelle 9.5 im Anhang aufgeführt.

Bei wenigen Katzen mit FIP (17,5%) konnte in den Lymphknoten eine Vaskulitis und Perivaskulitis an venösen Gefäßen gefunden werden, die bei der immunhistologischen Untersuchung auf FCoV-Antigen positive Makrophagen aufwiesen. Diese befanden sich teils im Gefäßlumen, in der Gefäßwand und/oder perivaskulär (s. Abbildungen 8.5 und 8.6, Kapitel 8). Die Vaskulitis und Perivaskulitis bewegten sich in ihrer Qualität zwischen granulomatöser und granulomatös-nekrotisierender Entzündung und waren gering- bis hochgradig ausgeprägt.

Die folgende Tabelle 4.2 gibt einen Überblick der Katzen, deren Lymphknoten eine Vaskulitis/Perivaskulitis aufwiesen:

Tabelle 4.2: FIP-Katzen, deren Lymphknoten eine Vaskulitis und Perivaskulitis aufwiesen

| TgbNr. der Katze | Lymphknotennummer |
|------------------|---------------------------|
| 137/00 | 17 |
| 587/00 | 18 |
| 941/00 | 20 |
| 972/00 | 3,6,7,8,10,12,16,19,23,24 |
| 1091/00 | 13 |
| 965/01 | 2,5,7,23 |
| 977/01 | 7,9,11,13 |

4.3 Verteilung der FIP-Veränderungen im einzelnen Lymphknoten

Die FIP-Läsionen waren meistens herdförmig und es fand sich ein spezifisches Verteilungsmuster dieser Herde im Lymphknoten. Zum einen lagen im Kortex regelmäßig abgerundete Entzündungsherde vor, die in Lokalisation und Form Follikeln entsprachen. Daneben traten unregelmäßig begrenzte und teilweise ins Mark übergehende Foci im Parakortex auf. Neben diesen herdförmigen Veränderungen fanden sich außerdem im Bereich der Randsinus granulomatöse Entzündungsformen, die sich entlang der Intermediärsinus in den Parakortex ausbreiteten. Der einzelne Lymphknoten wies jeweils nur in einer der beschriebenen Lokalisationen Veränderungen auf, während die verschiedenen Lymphknoten einer Katze in unterschiedlichen Bereichen herdförmige Entzündungen aufweisen konnten, sofern keine diffuse Lymphadenitis vorlag.

Wie bereits im Kapitel 4.2 erwähnt, traten teilweise auch diffuse Lymphadenitiden auf. Diese gingen immer mit einer hochgradigen Nekrose und weitgehender Zerstörung der Lymphknotenstruktur einher.

Wenn gleichzeitig eine Perilymphadenitis vorlag, fanden sich in einigen Fällen FIP-Läsionen im Randbereich des Lymphknotens, die mit den perilymphatischen Herden in Verbindung standen (s. Abbildungen 8.4, Kapitel 8).

Bei der Betrachtung der Verteilung der FIP-Läsionen im einzelnen Lymphknoten in Relation zur exsudativen bzw. parenchymatösen Form der FIP (s. Anhang, Tabelle 9.4) konnte kein Zusammenhang festgestellt werden. Ob also eine herdförmige Entzündung mit ihrem spezifischen Verteilungsmuster auftrat oder eine diffuse Entzündung war unabhängig von der Verlaufsform der FIP.

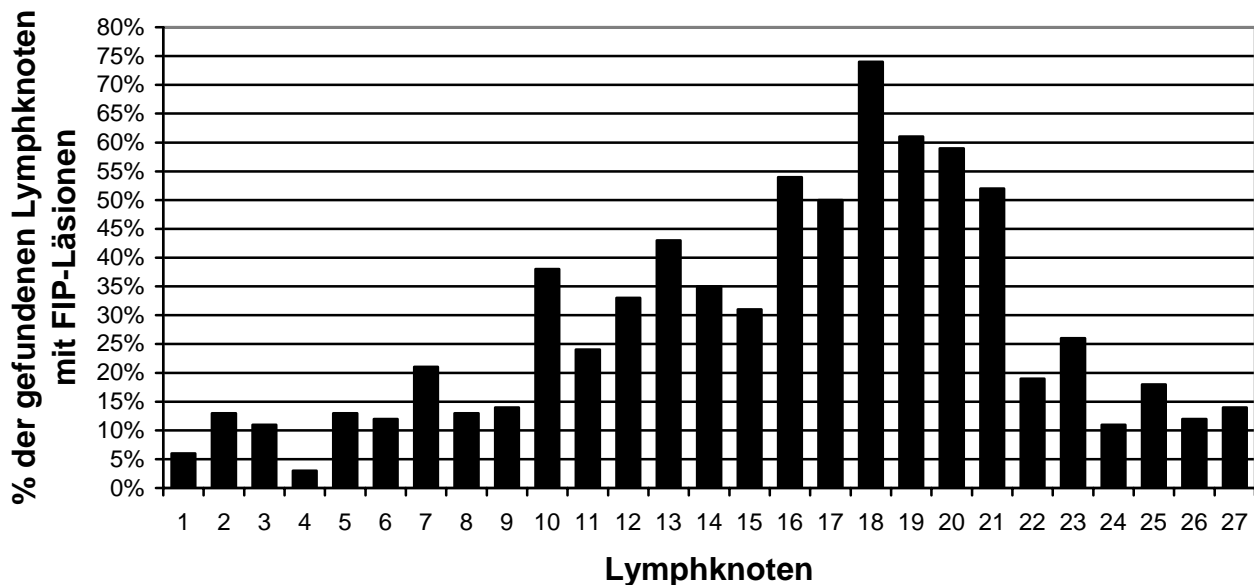
4.4 Verteilung der FIP-Veränderungen über die Gesamtheit der untersuchten Lymphknoten

Jeder der untersuchten 27 Lymphknoten wies in einer der Katzen mit FIP mindestens einmal FIP-Läsionen auf. Die Häufigkeit dieser Veränderungen war lymphknotenspezifisch. So waren die Lymphknoten im Magen-Darm-Bereich und hier vor allem die Nll. jejunales (Lymphknoten-Nr. 18, Mesenteriallymphknoten), Nll. caecales (Lymphknoten-Nr. 19) und Nll. colici (Lymphknoten-Nr. 20) mit 59-74% am häufigsten betroffen. In der Körperperipherie liegende Lymphknoten, wie zum

Beispiel die Kopflymphknoten (Lymphknoten-Nr. 1-4) oder der Nl. popliteus superficialis (Lymphknoten-Nr. 27, Kniekehllymphknoten) wiesen dagegen mit 3–14% relativ selten FIP-Veränderungen auf. Bei der Beurteilung der im Folgenden dargestellten Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass bei der Sektion FIP-Läsionen in der Bauchhöhle bei 97,5% der Katzen mit FIP auftraten, während die Brusthöhle bei 52,5% der Tiere beteiligt war. Bei 47,5% der 40 untersuchten FIP-Fälle war nur die Bauchhöhle betroffen, während bei 2,5% nur die Brusthöhle und bei 50% der Fälle sowohl Bauch- als auch Brusthöhle FIP-Veränderungen aufwiesen (s. Anhang, Tabelle 9.4).

Die Lymphknoten mit FIP-Läsionen, ihre Verteilung und Lage, sind im Diagramm 4.3 und in den Abbildungen 4.1.a und 4.1.b dargestellt.

Diagramm 4.3: Lymphknoten mit FIP-Läsionen, bezogen auf die Anzahl der jeweils nachgewiesenen Lymphknoten

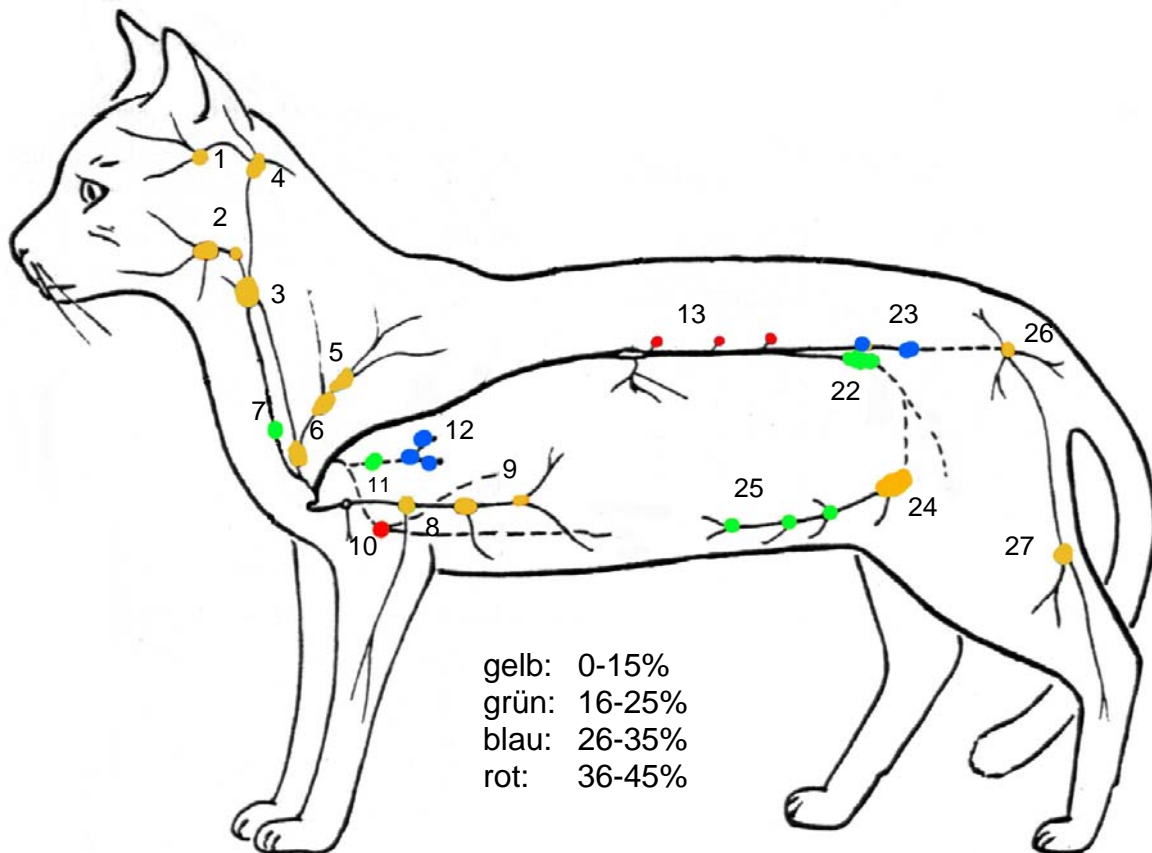


1: NI. parotideus, 2: NII. mandibulares et mandibulares acc., 3: NI. retropharyngeus med., 4: NII. retropharyngei lat., 5: NII. cervicales sup. dors., 6: NI. cervicalis sup. ventr., 7: NII. cervicales prof. caud., 8: NI. axillaris proprius., 9: NII. axillares acc., 10: NI. sternalis cran., 11: NII. mediastinales cran., 12: NI. bifurcationis dexter, sinister, medius, 13: NII. lumbales aortici, 14: NII. lienales, 15: NII. gastrici, 16: NII. hepatici, 17: NI. pancreaticoduodenalis, 18: NII. jejunales, 19: NII. caecales, 20: NII. colici, 21: NII. mesenterici caud., 22: NII. iliaci med., 23: NII. sacrales, 24: NI. inguinalis sup., 25: NII. epigastrici caud., 26: NI. ischiadicus, 27: NI. popliteus sup.

Es ist ersichtlich, dass alle 27 untersuchten Lymphknoten der Katze FIP-Läsionen aufweisen können. Die Lymphknoten der Körperperipherie, die jeweils rechts und links am Rand des Diagramms liegen, können ebenfalls betroffen sein. Die Lymphknoten des Thorax und Abdomens wiesen jedoch deutlich häufiger FIP-Läsionen auf.

Die folgenden Abbildungen 4.1a und 4.1b dienen der Verdeutlichung der topographischen Lage der Lymphknoten sowie, farblich dargestellt, der Häufigkeit des Auftretens von FIP-Läsionen im entsprechenden Lymphknoten.

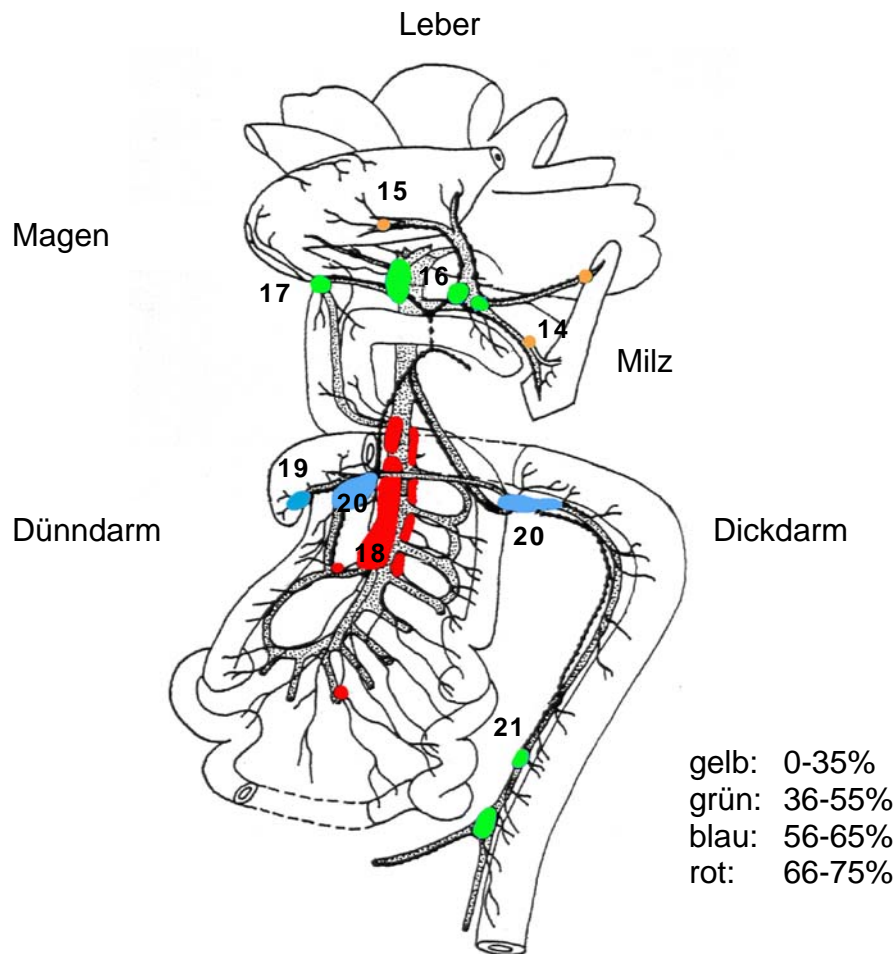
Abbildung 4.1a: Lymphknoten mit FIP-Läsionen; Ansicht des gesamten Körpers von der linken Seite (modifiziert nach Vollmerhaus, 1996)



1: Nl. parotideus, 2: Nll. mandibulares et mandibulares acc., 3: Nl. retropharyngeus med., 4: Nll. retropharyngei lat., 5: Nll. cervicales sup. dors., 6: Nl. cervicalis sup. ventr., 7: Nll. cervicales prof. caud., 8: Nl. axillaris proprius., 9: Nll. axillares acc., 10: Nl. sternalis cran., 11: Nll. mediastinales cran., 12: Nl. bifurcationis dexter, sinister, medius, 13: Nll. lumbales aortici, 22: Nll. iliaci med., 23: Nll. sacrales, 24: Nl. inguinalis sup., 25: Nll. epigastrici caud., 26: Nl. ischiadicus, 27: Nl. popliteus sup.

Lymphknoten des Körperinneren (Lnn. sternales (Nr. 10), mediastinales cran. (Nr. 11), bifurcationes (Nr. 12), lumbales aortici (Nr. 13), iliaci med. (Nr. 22) und sacrales (Nr. 23)) waren zu mindestens 16% und höchstens 45% (grün, blau und rot) FIP-spezifisch verändert. Peripher liegende Lymphknoten, mit Ausnahme der Nll. cervicales prof. caud. (Nr. 7, 21%, grün) und Nll. epigastrici caud. (Nr. 25, 18%, grün), wiesen zu höchstens 15% (gelb) spezifische Veränderungen auf.

Abbildung 4.1b: Lymphknoten mit FIP-Läsionen im Bereich des Magen-Darm-Traktes (modifiziert nach Vollmerhaus, 1996)



14: Nll. lienales, 15: Nll. gastrici, 16: Nll. hepatici, 17: Nl. pancreaticoduodenalis, 18: Nll. jejunales, 19: Nll. caecales, 20: Nll. colici, 21: Nll. mesenterici caud.

Am häufigsten mit 74% sind die Nll. jejunales (Nr. 18, rot) betroffen. Die anderen Darmlymphknoten (Nll. pancreaticoduodenales (Nr. 17, grün), caecales (Nr. 19, blau), colici (Nr. 20, blau), und mesenterici caud. (Nr. 21, grün)) weisen zu 50 bis 61% FIP-Läsionen auf. Mit 54% sind die Lymphknoten der Leber, die Nll. hepatici (Nr. 16, grün), deutlich häufiger in das FIP-Geschehen einbezogen als die der Milz (Nr. 14, gelb) mit 35%. Selten (31%) können die Nll. gastrici (Nr. 15, gelb) entsprechende Veränderungen aufweisen.

4.5 Nachweis von FCoV-Antigen

In den FIP-Läsionen der untersuchten Lymphknoten wurde FCoV-Antigen in Makrophagen immunhistologisch mittels des monoklonalen Antikörpers FCV 3-70 nachgewiesen. Hierbei ergab sich ein spezifisches Muster in der Häufigkeit, mit der FCoV-Antigen enthaltende Makrophagen in einem bestimmten Lymphknoten gefunden wurden. Dies ist in Tabelle 4.3 und im Diagramm 4.4 dargestellt. Außerdem ist aus Tabelle 4.3 die Anzahl der Lymphknoten mit FIP-Läsionen ersichtlich.

Tabelle 4.3: Anzahl der FCoV-Antigen positiven Lymphknoten und der Lymphknoten mit FIP-Läsionen

| Lymphknoten | Anzahl FCoV-Antigen positiver Lymphknoten | Anzahl Lymphknoten mit FIP-Läsionen |
|--|---|-------------------------------------|
| 1. Nl. parotideus | 2 | 2 |
| 2. Nll. mandibulares et mandibulares acc. | 9 | 2 |
| 3. Nl. retropharyngeus med. | 2 | 3 |
| 4. Nll. retropharyngei lat. | 3 | 1 |
| 5. Nll. cervicales sup. dors. | 5 | 2 |
| 6. Nll. cervicales sup. ventr. | 5 | 3 |
| 7. Nll. cervicales prof. caud. | 3 | 8 |
| 8. Nl. axillaris proprius | 5 | 4 |
| 9. Nll. axillares acc. | 2 | 1 |
| 10. Nl. sternalis cran. | 10 | 12 |
| 11. Nll. mediastinales cran. | 7 | 8 |
| 12. Nl. bifurcationis dexter, sinister, medius | 10 | 7 |
| 13. Nll. lumbales aortici | 9 | 11 |
| 14. Nll. lienales | 9 | 4 |
| 15. Nll. gastrici | 10 | 11 |

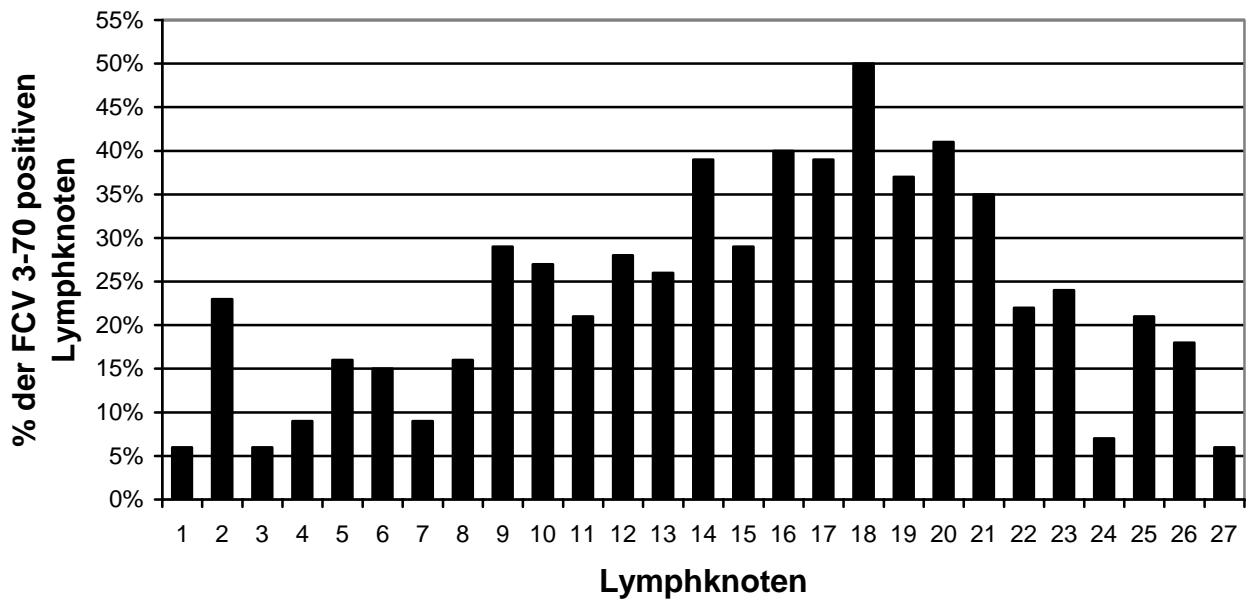
Fortsetzung Tabelle 4.3

| Lymphknoten | Anzahl FCoV-Antigen positiver Lymphknoten | Anzahl Lymphknoten mit FIP-Läsionen |
|-------------------------------|---|-------------------------------------|
| 16. Nll. hepatici | 14 | 15 |
| 17. Nl. pancreaticoduodenalis | 14 | 16 |
| 18. Nll. jejunales | 19 | 23 |
| 19. Nll. caecales | 14 | 22 |
| 20. Nll. colici | 14 | 21 |
| 21. Nll. mesenterici caud. | 11 | 12 |
| 22. Nll. iliaci med. | 8 | 7 |
| 23. Nll. sacrales | 8 | 9 |
| 24. Nl. inguinalis sup. | 2 | 3 |
| 25. Nll. epigastrici caudales | 6 | 5 |
| 26. Nl. ischiadicus | 3 | 1 |
| 27. Nl. popliteus sup. | 2 | 5 |

Lymphknoten, die bei der histologischen Untersuchung FIP-Läsionen aufwiesen, konnten immunhistologisch FCoV 3-70 negativ sein. Außerdem konnten Lymphknoten, die in der immunhistologischen Untersuchung Makrophagen mit FCoV-Antigen zeigten, histologisch keine FIP-spezifischen Veränderungen aufweisen.

Das folgende Diagramm 4.4 verdeutlicht die unterschiedliche Häufigkeit, mit der Lymphknoten FCoV-Antigen-positive Makrophagen aufwiesen.

Diagramm 4.4: FCV 3-70 positive Lymphknoten, bezogen auf die Anzahl der nachgewiesenen Lymphknoten



1: NI. parotideus, 2: NII. mandibulares et mandibulares acc., 3: NI. retropharyngeus med., 4: NII. retropharyngei lat., 5: NII. cervicales sup. dors., 6: NI. cervicalis sup. ventr., 7: NII. cervicales prof. caud., 8: NI. axillaris proprius., 9: NII. axillares acc., 10: NI. sternalis cran., 11: NII. mediastinales cran., 12: NI. bifurcationis dexter, sinister, medius, 13: NII. lumbales aortici, 14: NII. lienales, 15: NII. gastrici, 16: NII. hepatici, 17: NI. pancreaticoduodenalis, 18: NII. jejunales, 19: NII. caecales, 20: NII. colici, 21: NII. mesenterici caud., 22: NII. iliaci med., 23: NII. sacrales, 24: NI. inguinalis sup., 25: NII. epigastrici caud., 26: NI. ischiadicus, 27: NI. popliteus sup.

Vor allem Läsionen der Lymphknoten des Abdomens wiesen FCV 3-70 positive Zellen auf. Gefolgt von den Lymphknoten des Thorax, die mit maximal 29,4% FCoV-Antigen aufwiesen. Schließlich fanden sich aber auch in den Lymphknoten der Körperperipherie positive Makrophagen, wobei die NII. mandibulares mit 23% besonders hervorstechen.

Die positiven Zellen waren außer in den nekrotischen Bereichen jeweils in der gesamten FIP-Läsion verteilt.

FCoV-Antigen war außerdem in den Monozyten und Histozyten der Phlebitiden/Periphlebitiden immunhistologisch nachweisbar.

4.6 Auftreten von Plasmazellen mit FCoV-Antikörpern in situ

Die Lymphknoten von sechs Katzen, die an FIP erkrankt waren, wurden auf das Vorkommen von FCoV-Antikörpern in den Plasmazellen untersucht (TgbNr.: 234/00, 447/00, 630/00, 985/00, 2427/00, 965/01; s. Anhang, Tabelle 9.1). Fast jeder Lymphknoten wies Plasmazellen mit Antikörpern gegen Coronaviren auf. Bei den TgbNr. 234/00, 2427/00 und 965/01 waren alle nachweisbaren Lymphknoten positiv. Bei TgbNr. 447/00 waren alle bis auf den NI. hepaticus (Nr. 16) positiv. Dieser Lymphknoten zeigte eine hochgradige granulomatös-nekrotisierende Lymphadenitis. Insgesamt war bei diesem Fall die Immunhistologie eher schwach, d.h., vor allem in den peripheren Lymphknoten erkannte man in den Plasmazellen nur eine dezente Braunfärbung des Zytoplasmas. Zwei der untersuchten Lymphknoten von TgbNr. 630/00 zeigten keine FCoV-Antikörper-positive Plasmazellen. Diese Lymphknoten (NI. mediastinalis cran. (Nr. 11) und NI. epigastricus caud. (Nr. 25)) wiesen ausgedehnte Nekrosen im gesamten Bereich der Lymphknoten auf. Teilweise konnten in den Lymphknoten dieser Katze Zellnester mit FCoV-Antikörper-positiven Plasmazellen nachgewiesen werden, die in Mark und Rinde auftraten. Schließlich wies TgbNr. 985/00 einige Besonderheiten auf. In allen untersuchten Lymphknoten dieser Katze waren nur wenige immunhistologisch FCoV-Antikörper-positive Zellen zu finden. Außerdem erschien nur eine leichte Braunfärbung des Zytoplasmas dieser positiven Plasmazellen. Insgesamt waren in diesem Fall neun der Lymphknoten negativ. Diese besaßen histologisch keine auffallenden Unterschiede zu den immunhistologisch positiven Lymphknoten (s. Abbildung 8.12).

Außerdem wurden von sechs der zehn Kontrolltiere die Lymphknoten immunhistologisch auf FCoV-Antikörper untersucht (TgbNr.: 1144/00, 1572/00, 1754/00, 1804/00, 54/01, 1284/01; s. Anhang, Tabelle 9.2). Dabei zeigte sich, dass jeder Lymphknoten Plasmazellen mit Antikörper gegen FCoV aufwies. Die Makrophagen waren FCV 3-70 negativ. Es wurden weitere lymphatische Organe wie Milz, Thymus, Tonsille und Darm untersucht, die ebenfalls FCoV-Antikörper in den Plasmazellen zeigten. Ein Kontrolltier (TgbNr. 54/01; vorberichtlich chronischer Durchfall) wies FCV 3-70 positive Makrophagen im Darm und vereinzelt in den Mesenteriallymphknoten auf. Die restlichen Organe waren FCoV-Antigen negativ und es fanden sich makroskopisch und mikroskopisch keine Läsionen, die auf FIP schließen ließen.

Vergleicht man die Ergebnisse der Katzen mit FIP mit denen der Kontrolltiere, so fällt auf, dass der Antikörper-Nachweis bei den Katzen mit FIP schwächer ausfällt als bei den Kontrolltieren. Bei den FIP-Katzen sind weniger positive Zellen in den verschiedenen Lymphknoten zu erkennen und das Zytoplasma ist in einigen Fällen (s.o.) deutlich schwächer braun gefärbt als bei den Kontrollen.

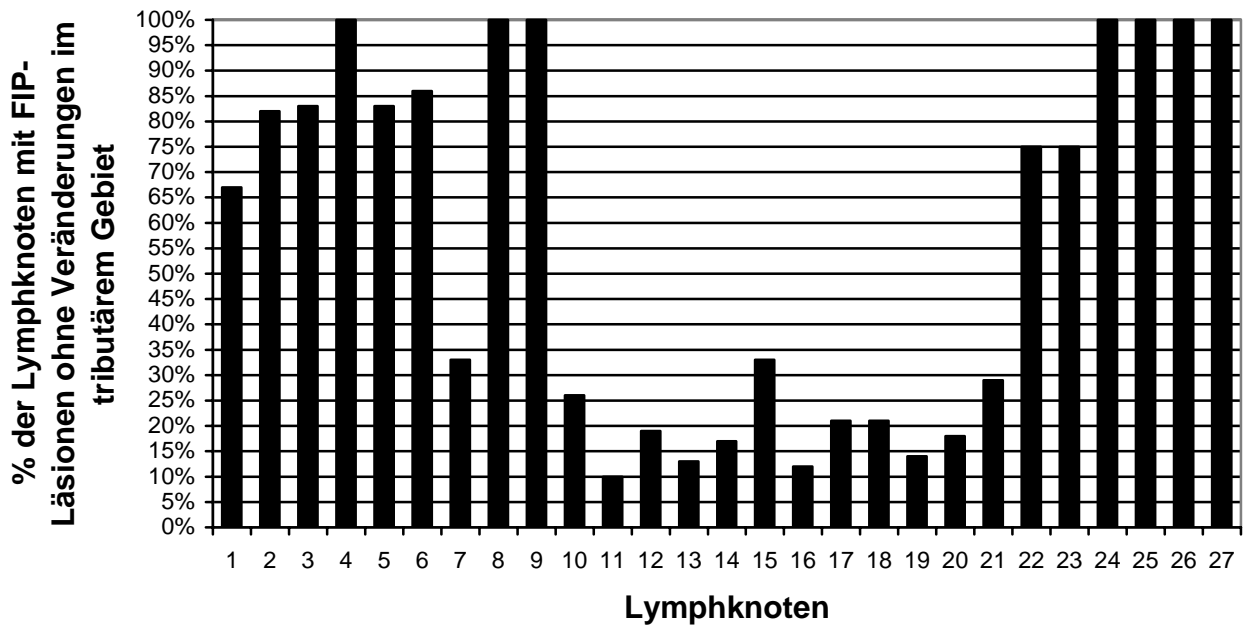
4.7 Tributäres Gebiet der einzelnen Lymphknoten

In Tabelle 9.6 im Anhang sind die verschiedenen Lymphknoten mit ihrem jeweiligem tributärem Gebiet (nach Vollmerhaus 1996) dargestellt. Dabei fällt auf, dass einige Lymphknoten als Durchgang für die Lymphe eines oder mehrerer anderer Lymphknoten, manchmal sogar eines ganzen Lymphzentrums dienen. Bei Veränderungen im Gebiet der Durchganglymphe wurden diese auch dem tributärem Gebiet des entsprechenden Lymphknotens zugesprochen.

Tabelle 9.7 im Anhang stellt die 40 an FIP erkrankten Katzen mit ihrer Tagebuchnummer und die histologisch und/oder immunhistologisch veränderten Lymphknoten mit den entsprechenden Veränderungen im tributären Gebiet dar. Lymphknoten mit histologisch FIP-typischen Veränderungen waren teilweise immunhistologisch negativ, unabhängig davon, ob im tributären Gebiet FIP-Veränderungen vorlagen oder nicht. Daneben wiesen andere Lymphknoten keine der in Kapitel 4.2 definierten histologisch typischen FIP-Veränderungen auf, waren aber immunhistologisch positiv für FCoV-Antigen, ebenfalls unabhängig davon, ob im tributären Gebiet FIP-Läsionen auftraten oder nicht. Schließlich fanden sich in einigen Fällen FIP-Veränderungen in den Organen und Geweben ohne Veränderungen in den zugehörigen Lymphknoten. In Leber, Niere, Milz oder Lunge fanden sich FIP-typische und immunhistologisch FCoV-Antigen positive Läsionen ohne Einbezug der für dieses Gebiet zuständigen Lymphknoten. Die Lymphknoten der Körperperipherie mit Einzugsgebieten wie z.B. Gliedmaßen und Haut waren stets ohne gleichsinnige Veränderungen im tributärem Gebiet. Eine Besonderheit stellen Gehirn und Rückenmark dar, weil sie keine Lymphdrainage besitzen und daher auch keine zugehörigen Lymphknoten (Vollmerhaus, 1996).

Diagramm 4.5 stellt die FIP-spezifisch veränderten und/oder FCoV positiven Lymphknoten dar, die keine FIP-Läsionen im Einzugsgebiet des Lymphknotens aufwiesen.

Diagramm 4.5: Anteil der jeweiligen Lymphknoten mit FIP-Veränderungen (histologisch oder immunhistologisch) ohne FIP-Veränderungen im tributärem Gebiet an der Gesamtzahl der jeweiligen Lymphknoten mit FIP-Veränderungen



1: Nl. parotideus, 2: Nll. mandibulares et mandibulares acc., 3: Nl. retropharyngeus med., 4: Nll. retropharyngei lat., 5: Nll. cervicales sup. dors., 6: Nl. cervicalis sup. ventr., 7: Nll. cervicales prof. caud., 8: Nl. axillaris proprius., 9: Nll. axillares acc., 10: Nl. sternalis cran., 11: Nll. mediastinales cran., 12: Nl. bifurcationis dexter, sinister, medius, 13: Nll. lumbales aortici, 14: Nll. lienales, 15: Nll. gastrici, 16: Nll. hepatici, 17: Nl. pancreaticoduodenalis, 18: Nll. jejunales, 19: Nll. caecales, 20: Nll. colici, 21: Nll. mesenterici caud., 22: Nll. iliaci med., 23: Nll. sacrales, 24: Nl. inguinalis sup., 25: Nll. epigastrici caud., 26: Nl. ischiadicus, 27: Nl. popliteus sup.

Diagramm 4.5 macht eine Umkehrung der Verteilung im Vergleich zum Diagramm 4.3 deutlich. Lymphknoten, die häufig in das FIP-Geschehen mit einbezogen sind, weisen häufiger Veränderungen in ihrem tributärem Gebiet auf. Sie haben im Mittel zu 80% auch FIP-typische Veränderung in ihrem Einzugsgebiet. Das tributäre Gebiet peripherer Lymphknoten zeigt sich bis zu 100% unverändert (Nll. retropharyngei lat. (Nr. 4), axillares prop. und acc. (Nr. 8 und 9), inguinales sup. (Nr. 24), epigastrici caud. (Nr. 25), ischiadici (Nr. 26) und poplitei sup. (Nr. 27)).

4.8 Sonstige Veränderungen

4.8.1 Auftreten von Lymphozytendepletion in den Lymphknoten

Bei der histologischen Beurteilung mussten autolytische Prozesse und Fäulnisprozesse bei den nicht frisch toten Katzen berücksichtigt werden, was die Beurteilung der Lymphozytendepletion erschwerte. Dennoch konnte mit Hilfe eines Beurteilungsschemas eine semiquantitative Beurteilung vorgenommen werden. Zur Etablierung dieses Beurteilungsschemas wurden die Normalwerte der Zellzahl bei unveränderten Lymphknoten von SPF-Katzen abgeschätzt. Von diesen Katzen standen jeweils die Nll. jejunales (Nr. 18, Mesenteriallymphknoten) zur Verfügung, so dass auch in dieser Untersuchung nur die Mesenteriallymphknoten hinsichtlich einer Lymphozytendepletion bewertet wurden. Die Lymphknoten der SPF-Katzen wiesen zahlreiche zellreiche Sekundärfollikel sowie eine breite, zellreiche parakortikale T-Zell-Zone auf. Basierend auf diesen Befunden wurde das folgende Beurteilungsschema angewandt (in Anlehnung an Kipar, 2002):

Tabelle 4.4: Beurteilungsschema für B- und T-Zelldepletion

| Beurteilung | Kriterien |
|----------------------------|---|
| follikuläre Depletion | Verkleinerung der Primärfollikel/herabgesetzte Zellzahl in Sekundärfollikeln (geringgradig, mittelgradig, hochgradig) |
| follikuläre Hyperplasie | Vorhandensein großer Sekundärfollikel mit erhöhtem Zellgehalt, mehrere Reihen von Sekundärfollikeln |
| Reduktion der T-Zell-Zonen | verminderter Zellgehalt (geringgradig, mittelgradig, hochgradig) |
| T-Zell-Hyperplasie | erhöhter Zellgehalt im Parakortex |

Insgesamt konnten 37 Nll. jejunales untersucht und beurteilt werden. Die Beurteilung konnte durch Autolyse und Fäulnis des Gewebes erschwert sein. Tabelle 4.5 stellt die Anzahl der Katzen mit jeweils unterschiedlichen Graden der Follikel- und T-Zell-Depletion ihrer Lymphknoten dar.

Tabelle 4.5: Follikel- und T-Zell-Depletion in den Mesenteriallymphknoten der an FIP erkrankten Katzen (bezogen auf 37 Lymphknoten)

| Follikeldepletion | | | T-Zell-Depletion | | | |
|-------------------|------|------|------------------|------|------|---------|
| ggr. | mgr. | hgr. | ggr. | mgr. | hgr. | |
| 2 | 3 | 17 | 2 | 3 | 2 | Anzahl |
| 5% | 8% | 46% | 5% | 8% | 5% | Prozent |

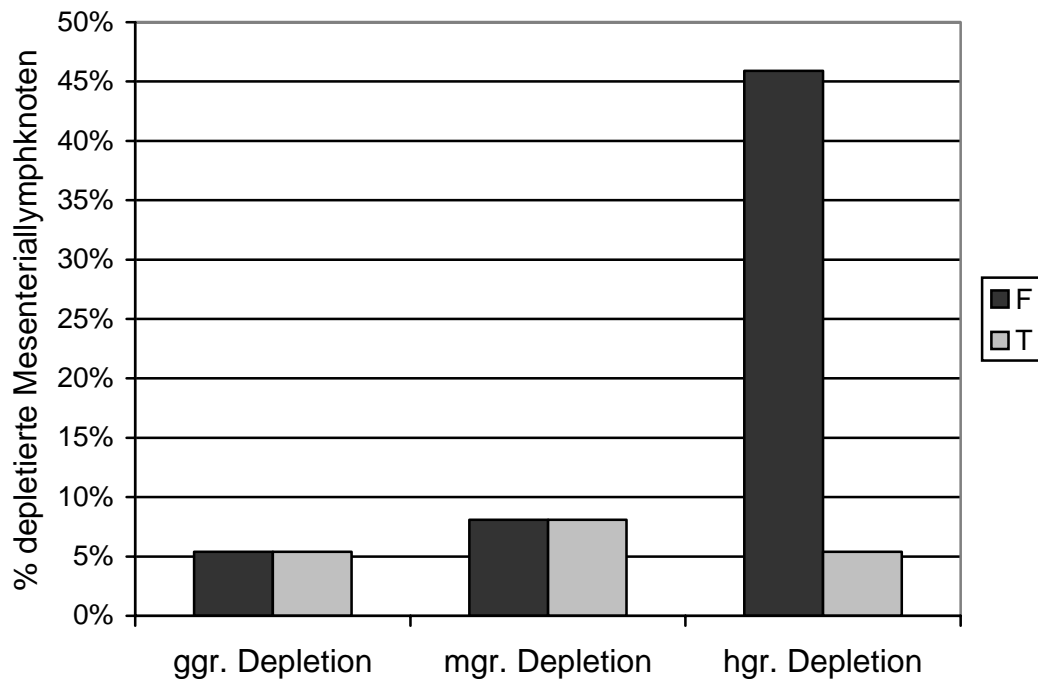
ggr.: geringgradig; mgr.: mittelgradig; hgr.: hochgradig; Anzahl: Anzahl der Katzen mit depletierten Lymphknoten; Prozent: bezogen auf 37 Lymphknoten

Die Follikeldepletion trat sowohl an Primär- als auch an Sekundärfollikeln auf.

Die histologischen Ergebnisse wurden an zehn Katzen mit FIP mit Hilfe der Immunhistologie auf CD45R (B-Zellen) und CD3 (T-Zellen) überprüft (TgbNr.: 2066/99, 2085/99, 149/00, 447/00, 587/00, 639/00, 837/00, 985/00, 1323/00, 2427/00, s. Anhang, Tabelle 9.1). Dabei bestätigten sich follikuläre und T-Zell-Depletion (s. Abbildungen 8.7 bis 8.10). In einem Fall konnte eine Hyperplasie der Follikel nachgewiesen werden (TgbNr.: 941/00). Interessanterweise war die Follikeldepletion um so hochgradiger, je mehr Plasmazellen im Lymphknoten vorkamen. CD45R-positive Zellen lagen v.a. in den Follikeln und zusätzlich bandartig entlang der Intermediär- und Randsinus vor.

In den FIP-Läsionen waren kaum CD45R exprimierende Zellen nachweisbar.

Diagramm 4.6: Depletion in Follikeln und T-Zell-Zonen von 37 untersuchten Mesenteriallymphknoten an FIP erkrankter Katzen

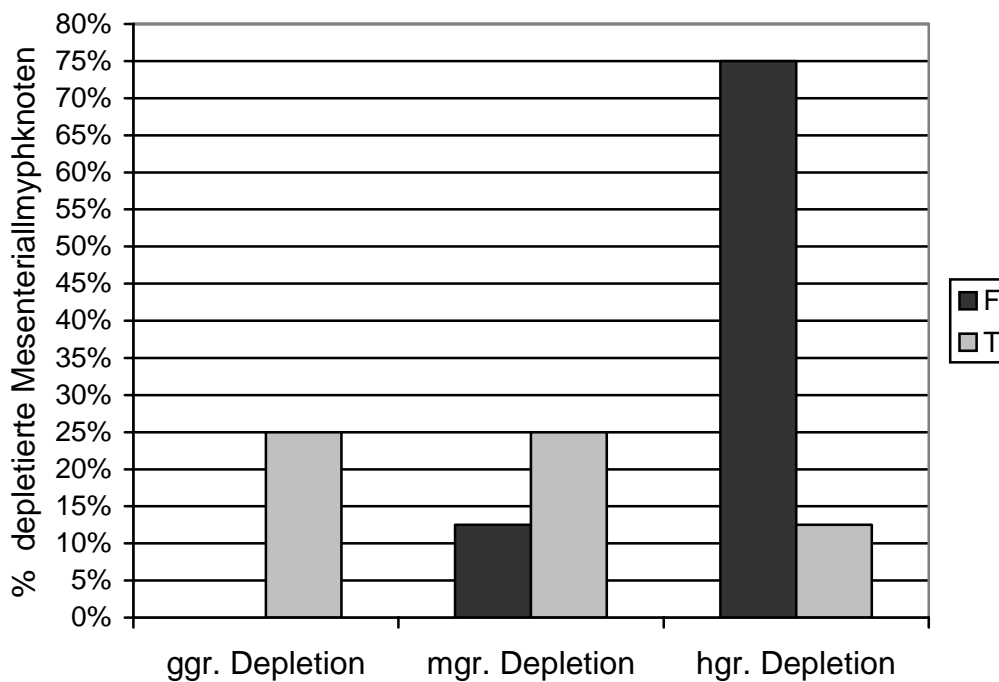


F: Follikel; T: T-Zell-Zone; ggr.: geringgradig; mgr.: mittelgradig; hgr.: hochgradig

Das Diagramm 4.6 macht u.a. deutlich, dass Katzen, die an FIP erkrankt und gestorben waren, in vielen Fällen (46%) eine hochgradige folliculäre Depletion aufwiesen. Eine hochgradige T-Zell-Depletion wurde in 5% der untersuchten FIP-Fälle gefunden. 5% zeigten jeweils eine geringgradige folliculäre oder eine T-Zell-Depletion. Eine mittelgradige Reduktion der B- und T-Zellen fand sich in je 8% der 37 untersuchten Mesenteriallymphknoten. Insgesamt wiesen 59% der NII. jejunales eine folliculäre Depletion und 19% eine T-Zell-Depletion auf, wobei in 62% der Lymphknoten eine kombinierte B- und T-Zell-Depletion auftrat.

Im Diagramm 4.7 sind die folliculäre und T-Zell-Depletion in den 8 auswertbaren Lymphknoten der Kontrollkatzen (Sektionstiere ohne FIP) dargestellt. Zwei der NII. jejunales konnten aufgrund von Autolyse und Fäulnis nicht beurteilt werden.

Diagramm 4.7: Depletion in Follikeln und T-Zell-Zonen von 8 untersuchten Lymphknoten der Kontrollkatzen (Sektionskatzen ohne FIP)



F: Follikel; T: T-Zell-Zone; ggr.: geringgradig; mgr.: mittelgradig; hgr.: hochgradig

Bei den 8 untersuchten Lymphknoten der Kontrolltiere fanden sich bei 75% eine hochgradige und bei 13% eine mittelgradige Follikeldepletion. Eine hochgradige T-Zell-Depletion wurde in 13% der Lymphknoten nachgewiesen. Je 25% der Mesenteriallymphknoten wiesen eine mittelgradige und geringgradige T-Zell-Depletion auf. Damit konnte bei 88% der auswertbaren Nll. jejunales der Kontrollkatzen eine folliculäre Depletion und bei 63% eine T-Zell-Depletion festgestellt werden. In einem Lymphknoten konnten beide Formen der Depletion auftreten. Insgesamt fand sich bei 88% der in diesem Zusammenhang beurteilten Lymphknoten eine folliculäre und/oder eine T-Zell-Depletion.

4.8.2 Vorkommen einer Sinushistiozytose

Die Lymphknoten der Katzen mit FIP zeigten zu 78% eine hochgradige Sinushistiozytose in Mark- und Randsinus. Die Sinus waren stark erweitert und mit Makrophagen (Histiozyten) angefüllt (s. Abbildung 8.13, Kapitel 8). Im Gegensatz zu den Makrophagen in den FIP-spezifischen Entzündungsherden, die

myeloid/histiocyte Antigen-positiv waren (s. Abbildung 8.11, Kapitel 8), exprimierten nur sehr wenige dieser Sinusmakrophagen das myeloid/histiocyte Antigen. Dagegen reagierten beim CD18-Nachweis nahezu 100% der Sinusmakrophagen positiv (s. Abbildung 8.14, Kapitel 8).

Die SPF-Katzen wiesen eine leichte Sinushistiozytose der Marksinus auf. Die CD18-Expression beschränkte sich auf eine schwache bis mäßige zytoplasmatische Reaktion von Makrophagen in den Randsinus. Die Menge und Verteilung der CD18-positiven Zellen waren vergleichbar der Menge und Verteilung der myeloid/histiocyte Antigen positiven Makrophagen.

Bei den 10 Kontrolltieren konnte in 50% der Fälle eine leichte bis hochgradige Sinushistiozytose (CD18-positive Zellen) der Rand- und Marksinus nachgewiesen werden.

4.8.3 Herdförmige Ansammlung von Makrophagen

Bei 38% der FIP-Katzen fanden sich im HE-gefärbten Schnitt variabel große Herde von mononukleären Zellen, die die Lymphozyten an dieser Stelle zu ersetzen schienen. Diese Herde traten teils zusätzlich zu FIP-spezifischen Entzündungsherden oder alleine auf. Sie befanden sich in Mark, Rinde und/oder Follikeln. Die Zellen waren immunhistologisch myeloid/histiocyte Antigen- und CD18-positiv. Außerdem waren einzelne Makrophagen dieser Herde FCoV-positiv.

4.8.4 Erythrophagie

In mehreren Lymphknoten der an FIP erkrankten Katzen konnte neben einer Sinushistiozytose zusätzlich eine Erythrophagie festgestellt werden. Die Sinusmakrophagen hatten zahlreiche Erythrozyten in ihr Zytoplasma aufgenommen. Bei der Sektion konnte in diesen Fällen kein Hinweis auf eine Blutung im tributären Gebiet der Lymphknoten gefunden werden (s. Abbildung 8.15, Kapitel 8). Außerdem waren Lymphknoten in verschiedenen Körperlokalisationen betroffen. Insgesamt fand sich bei 60% der Tiere eine Erythrophagie und/oder freie Erythrozyten in den Sinus.

40% der Kontrolltiere wiesen ebenfalls eine Aufnahme von Erythrozyten durch Sinusmakrophagen auf, jedoch jeweils nur in einzelnen Lymphknoten.

Tabelle 4.5 zeigt die Tagebuchnummern der Katzen zusammen mit den entsprechenden Lymphknoten, die histologisch eine Erythrophagie in den Makrophagen erkennen ließen.

Tabelle 4.5: Katzen mit FIP, deren Lymphknoten eine Erythrophagie aufwiesen

| Tagebuchnummer | Lymphknoten-Nummer |
|----------------|--|
| 2024/99 | 12 |
| 2066/99 | 7, 20, 21 |
| 2067/99 | 7, 10, 13, 14, 16, 19, 20, 21, 22 |
| 2085/00 | 21 |
| 2095/99 | 16, 18 |
| 54/00 | 10, 27 |
| 137/00 | 7, 18, 20 |
| 149/00 | 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 21, 22, 23, 27 |
| 234/00 | 10 |
| 391/00 | 7, 8, 17 |
| 564/00 | 7, 10, 11, 12, 13, 17, 18 |
| 587/00 | 7, 8, 11, 12, 14, 16, 18, 22, 23 |
| 837/00 | 7 |
| 844/00 | 14 |
| 941/00 | 22 |
| 2256/00 | 14, 15 |
| 2316/00 | 10 |
| 2427/00 | 7 |
| 27/01 | 20 |
| 257/01 | 20 |
| 281/01 | 5, 6, 8, 10, 13, 22, 23 |
| 965/01 | 12 |
| 977/01 | 6, 7, 15, 19 |
| 994/01 | 11 |

5 Diskussion

Die feline infektiöse Peritonitis ist eine Erkrankung der Hauskatze und exotischer Feliden, die bereits 1966 als einheitliches Krankheitsbild beschrieben wurde (Wolfe und Griesemer, 1966), aber immer noch viele Rätsel aufgibt. Die Pathogenese ist in vielen Bereichen noch ungeklärt, die unterschiedlichen Phänomene geben Anlass zu unterschiedlichen Theorien und Erklärungsansätzen. Ein Beispiel ist die Entstehung der granulomatösen Vaskulitiden, die von einigen Autoren als Immunkomplex-Vaskulitis angesehen werden (Pedersen et al., 1980; Weiss et al., 1980, 1981a), während andere aktivierte, FCoV-infizierte und zirkulierende Monozyten als entscheidend in der Pathogenese der Phlebitis/Periphlebitis ansehen (Kipar et al., 2004). Dass Monozyten und Histozyten eine entscheidende Rolle bei der Pathogenese der FIP spielen, wurde schon recht früh vermutet (Pedersen et al., 1981a, 1983, 1987). So nahm man an, dass ein entscheidender Unterschied zwischen feline enterale Coronaviren (FECV) und feline infektiöse Peritonitis Viren (FIPV) in der Fähigkeit von FIPV besteht, Monozyten und Histozyten zu infizieren, so die Schleimhautbarriere im Darm zu überwinden und zur Virämie zu führen (Pedersen et al., 1981a, 1983, 1987). Neuere Untersuchungen verweisen dagegen auf einen quantitativen Unterschied in der FCoV-Infektion der Makrophagen, der ohne oder mit Entstehung einer FIP einhergeht (Herrewegh et al., 1995a, 1997; Richter et al., 1996; Gunn-Moore et al., 1998a; Kipar et al., 1998a). FCoV-Genom lässt sich auch in den Monozyten klinisch gesunder Katzen nachweisen. Außerdem liegt der Anteil an virämischen Katzen bei Tieren mit nachgewiesener FIP mit ca. 80% nicht höher als bei klinisch gesunden Katzen (Richter et al., 1996; Gunn-Moore et al., 1998a). Entscheidend ist, dass es zur FCoV-Infektion zirkulierender Monozyten kommt, welche selbst wieder infektiöses Virus produzieren (Lai et al., 2001).

Da es bei der FIP zu Veränderungen kommt, die nicht allein auf die Wirkung des Virus zurückzuführen sind, sondern auch auf immunpathologische Geschehnisse, wie sie bei vielen Virusinfektionen auftreten (Ioachim, 1994; früheres Einsetzen der Erkrankung und stärkere Läsionen bei seropositiven Tieren im Tierversuch (Pedersen und Boyle, 1980; Weiss und Scott, 1981c; Pedersen et al., 1984) sowie Nachweis zirkulierender Immunkomplexe (Jacobse-Geels et al., 1982; Horzinek et al., 1986; Pfeiffer, 1991; Schroo, 1994)), wurden zu verschiedenen Zeitpunkten der

Infektion Untersuchungen am hämolympathischen System von verschiedenen Arbeitsgruppen durchgeführt. Dabei wurden neben Milz, Knochenmark, Thymus und Dünndarm v.a. die Nll. jejunales craniales (Nr. 18; Mesenteriallymphknoten) untersucht (Wolfe und Griesemer, 1966; Montali und Strandberg, 1972; Hayashi et al., 1980; Weiss und Scott, 1981c; Weiss et al., 1990; Haagmans et al., 1996; Kipar et al., 1999b, 2002). In einer detaillierten Untersuchung dieser Organe durch Kipar (2002) wiesen die Mesenteriallymphknoten eine granulomatöse, teilweise auch granulomatös-nekrotisierende Entzündung auf. Weiterhin fanden sich folliculäre- und T-Zell-Depletionen sowie Sinushistiozytose. Zusammen mit der beschriebenen Monozyten-assoziierten Virämie führten diese Ergebnisse zur Vermutung, dass auch andere, bis dahin noch nicht untersuchte Lymphknoten ebenfalls FIP-Veränderungen aufweisen müssten. Um dies zu überprüfen, wurden alle regelmäßig nachweisbaren Lymphknoten der Katze (Vollmerhaus, 1996) histologisch und immunhistologisch untersucht. Die Ergebnisse dieser Untersuchung werden im Folgenden diskutiert.

5.1 Nachweisbare Lymphknoten der Katze

Dass die Nll. jejunales craniales am FIP-Geschehen beteiligt sind, ist seit längerem bekannt. Wolfe und Griesemer (1966) beschrieben bereits eine pyogranulomatöse Entzündung der Mesenteriallymphknoten. Es stellte sich nun die Frage, ob weitere Lymphknoten und vor allem solche, welche in der Peripherie des Körpers liegen und deren Einzugsgebiete nicht in die FIP mit einbezogen sind, FIP-spezifische Veränderungen aufweisen. Dazu wurden alle regelmäßig nachweisbaren Lymphknoten der Katze histologisch und immunhistologisch untersucht. Nach Vollmerhaus (1996) gibt es insgesamt 27 Lymphknoten der Katze, die regelmäßig aufzufinden sind und daher in die vorliegende Untersuchung mit einbezogen wurden (s. Anhang, Tabelle 9.8).

5.2 Auswirkung der FIP auf die Lymphknoten

5.2.1 FIP-spezifische Veränderungen

FIP-spezifische Läsionen können in allen 27 untersuchten Lymphknoten der Katze vorkommen (über ihre Verteilung und den Bezug zum tributärem Gebiet s. Kapitel 5.3). Die Häufigkeit, mit der ein Lymphknoten FIP-Veränderungen aufweist, ist lymphknotenspezifisch.

Das erste Anzeichen einer Läsion im Verlauf der FIP scheint eine Akkumulation von CD18- und myeloid/histiocyte-Antigen exprimierenden Makrophagen im Parakortex der Lymphknoten zu sein. Die CD18- und myeloid/histiocyte-Expression seitens der Makrophagen bedeutet erstens, dass diese in einem aktivierten Zustand vorliegen und zweitens gerade aus dem Blut in das Lymphknotengewebe eingetreten sind (Dale et al., 1983; Flavell et al., 1987; Freyer et al., 1988; Jones et al., 1988; Kipar et al., 1998b, 1999b, 2002; Paltrinieri et al., 1998; Moore et al., 1990), denn nur myelomonozytäre Zellen im Knochenmark, neutrophile Granulozyten und Monozyten sowie gerade aus dem Blut ausgetretene Makrophagen exprimieren das myeloid/histiocyte-Antigen (Dale et al., 1983; Flavell et al., 1987; Kipar et al., 1998b, 1999b; Paltrinieri et al., 1998). Es handelt sich bei diesen herdförmigen Ansammlungen von mononukleären Zellen also nicht um eine Akkumulation und/oder Proliferation ortsständiger Makrophagen.

Im HE-Schnitt glichen diese Akkumulate der von Ward et al. (1974) beschriebenen Veränderung: eine Proliferation großer mononukleärer Zellen im Parakortex von Lymphknoten. Es kommt zu einer Degeneration dieser Zellen mit nachfolgender Nekrose, die anschließend zu einer fibrinös-nekrotisierenden Entzündung führt (Ward et al., 1974).

Die Makrophagen-Akkumulate enthielten FCoV-Antigen positive Zellen. Damit handelt es sich also um aktivierte, ehemals in der Blutbahn zirkulierende und FCoV-infizierte Makrophagen. Kipar, die in ihrer Untersuchung (2002) gleiche Veränderungen in den Nil. jejunales natürlich FIP infizierter Katzen beschrieb, bezeichnet diese Veränderung als „frühe Granulome“ (Kipar, 2002). Zusätzlich zu einer CD18- und myeloid/histiocyte-Expression der Zellen dieser frühen Granulome konnte die Autorin ebenfalls FCoV-Antigen im Zytoplasma der Makrophagen nachweisen (Kipar, 2002).

Auf Grund der in der vorliegenden Arbeit gefundenen Beteiligung von neutrophilen Granulozyten an den FIP-Läsionen ist davon auszugehen, dass es im weiteren Verlauf der granulomatösen Entzündung in geringem Ausmaß zur Infiltration der Makrophagen-Akkumulate mit neutrophilen Granulozyten kommt. Diese Ergebnisse decken sich mit experimentellen Untersuchungen der FIP-Läsionen in Abhängigkeit von der Zeit (Ward et al., 1974; Hayashi et al., 1980). In den untersuchten Organen konnten zunächst große mononukleäre Zellen nachgewiesen werden, die 3 Tage post infectionem (p.i.) zusammen mit einzelnen neutrophilen Granulozyten zu kleinen Herden in Serosen und Parenchyman akkumulierten. 7 Tage p.i. traten große granulomatöse Läsionen mit zentraler Nekrose auf und ab dem 9. Tag p.i. fanden sich variabel große Entzündungsherde (Ward et al., 1974; Hayashi et al., 1980). Diese zelluläre Zusammensetzung der Entzündungsherde deckt sich mit den in den Lymphknoten gefundenen Läsionen. Neben den reinen Makrophagen-Akkumulaten fanden sich Herde mit vereinzelt neutrophilen Granulozyten und nekrotisierende Lymphadenitiden. Die Entzündungsherde erreichten eine unterschiedliche Größe und bei den nekrotisierenden Entzündungen war meistens der gesamte Lymphknoten betroffen. Diese Ergebnisse könnten ein Hinweis darauf sein, dass sich FIP-Läsionen in Lymphknoten nach den gleichen Kriterien in Abhängigkeit von der Zeit entwickeln wie Läsionen in anderen Organen. Damit könnten die unterschiedlichen Entzündungsmuster in den einzelnen Lymphknoten unterschiedliche zeitliche Stadien der Entzündung des Lymphknotens darstellen. Die Ausprägung der Veränderungen und ihr Schweregrad ist außer von der Zeit jedoch auch von der Virulenz des Virus und der Immunitätslage der einzelnen Katze abhängig (Pedersen et al., 1987; Poland et al., 1996; Foley et al., 1997a; Weiss et al., 1990).

Da die vorliegende Untersuchung zeigt, dass innerhalb einer Katze unterschiedliche Entzündungsqualitäten in den verschiedenen Lymphknoten vorkommen, könnte es sich um FIP-Läsionen handeln, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten entstanden sind. Dementsprechend kann vermutet werden, dass Tiere, die eine FIP entwickeln, wiederholt Phasen von Monozyten-assoziierten Virämien durchmachen und dabei neue Läsionen in unterschiedlichen Lymphknoten entwickeln. Hinweise dafür zeigen Befunde, nach denen neben der Monozyten-assoziierten Virämie Veränderungen auftreten (granulomatös-nekrotisierende Läsionen mit FCoV-Antigen und teilweise

Plasmazellen mit FCoV-spezifischen Antikörpern), die dafür sprechen, dass sich die Tiere schon vorher mit den FIPV auseinandergesetzt haben (Kipar, 2002).

Eine weitere Ursache für die unterschiedliche zeitliche Beteiligung der Lymphknoten könnte in der primären Infektion der Darmepithelien liegen. Die Läsionen in den Nll. jejunales und weiteren Lymphknoten des Abdomens (v.a. auch Nll. caecales und Nll. hepatici) sind häufig ausgedehnter und auch hochgradiger als jene in der Körperperipherie, wie z.B. Mandibular- oder Kniekehlymphknoten. Dies könnte damit zu erklären sein, dass die primären Zielzellen von FCoV reife Zottenepithelien des Darmtraktes vom mittleren Duodenum bis zum terminalem Ileum und Zäkum sind (Hayashi et al, 1982b; Pedersen, 1983). Nach der Virusreplikation in intestinalen Epithelien kommt es zur Infektion des regionalen lymphatischen Gewebes. Erst danach erfolgt eine weitere Verteilung des Virus in andere Zielorgane über eine Monozyten-assoziierte Virämie (Pedersen, 1987; Weiss und Scott, 1981a,b). D.h., dass vom Darm aus FCoV-infizierte Monozyten und Histiozyten über Blut- und/oder Lymphgefäße in die Mesenteriallymphknoten gelangen können und in diesen zu FIP-spezifischen Veränderungen führen, bevor es zur Virämie und Ausbreitung des Virus im gesamten Körper kommt. Damit ist eine fortgeschrittenere Entzündung mit Nekrosen und ein häufigeres Betroffensein der Nll. jejunales craniales im Vergleich zu peripheren Lymphknoten wahrscheinlich. Entsprechendes gilt auch für andere Darmlymphknoten. So konnte nach experimenteller Infektion eine gewisse Abhängigkeit der Verteilung der Läsionen vom Infektionsweg festgestellt werden: die intraperitoneale Infektion führte in 11 von 12 Fällen zu einer Peritonitis und durchweg zu Granulomen in Milz, Leber und Mesenteriallymphknoten, jedoch selten in Lunge (n=2) oder Nieren und Gehirn (n=1) (Hayashi et al., 1980). Kipar (2002) sieht diese Ergebnisse als einen Hinweis auf ein Weitergeben der Infektion vor allem in der Peritonealmakrophagen-Population an. In einer anderen Untersuchung konnte nach experimenteller Infektion mit einem Lebend-Virus-Aerosol (FIP-Virus UCD-1) 2 Tage p.i. FIPV-Antigen in Makrophagen der Tracheobronchiallymphknoten, 3 Tage p.i. in Leber und Milz und 4 Tage p.i. in Nieren und Netz nachgewiesen werden (Weiss und Scott, 1981b). In diesem Zusammenhang könnte das Ergebnis, dass die Nll. mandibulares zu 23% und damit deutlich mehr als die anderen Kopflymphknoten FCoV-Antigen in ihren Makrophagen aufweisen, als ein Hinweis auf eine erste Replikation des Virus in diesem Lymphknoten gedeutet werden. In der oben beschriebenen Untersuchung von Weiss und Scott (1981b) konnte diese frühe

Virusreplikation mit einer Hyperplasie der retikuloendothelialen Zellen und der Lymphozyten des Partakortex im Tracheobronchiallymphknoten in Zusammenhang gebracht werden, wobei die Proliferation der mononukleären Zellen ein Hinweis auf die frühe Stimulation der zellulären Immunität darstellt. Somit könnte eine erste Virusreplikation nicht nur in den Enterozyten, sondern je nach Infektionsart (z.B. Aerosol) auch im regionalem lymphoretikulärem Gewebe stattfinden. Nach der initialen Infektion der regionalen Lymphknoten folgt eine Virämie und Infektion der Makrophagen in retikuloendothelialen Organen (Leber, Milz und Lymphknoten) und perivaskulären Loki (Weiss und Scott, 1981b). Ungeklärt bleibt, warum die Nll. mandibulares häufiger FCoV-Antigen aufweisen als andere Kopflymphknoten. Ein Erklärungsversuch anhand ihres tributären Gebietes scheitert, da dieses mit dem des Nl. retropharyngeus med. weitgehend übereinstimmt (s. Anhang, Tabelle 9.6).

Im Vergleich zu anderen Organen scheint ein Unterschied in den Granulomen der Lymphknoten in der fehlenden Infiltration mit B-Zellen zu liegen. Die Infiltration mit B-Zellen wird durch die Freisetzung von Zytokinen bedingt und führt zum Ersatz der Makrophagen durch B-Zellen (Kipar, 2002). In anderen Organen wie z.B. Leber, Milz und Lunge exprimieren Makrophagen in FIP-Granulomen Interleukin 6 (IL-6), Tumornekrose-Faktor α (TNF- α) und Interleukin 1 β (IL-1 β) (Kipar, 2002). Diese Zytokine führen insgesamt dazu, dass es zur Rekrutierung weiterer Makrophagen und B-Lymphozyten sowie deren Aktivierung kommt. IL-6 könnte auch das Wachstum und die abschließende Differenzierung der vermutlich FCoV-Antigen-stimulierten B-Zellen in Plasmazellen induzieren (Burdin et al., 1995). Kipar sieht in diesen Mechanismen einen Erklärungsansatz für die zunehmende Zahl an B-Zellen in Granulomen der Organe (Kipar, 2002). Ein geringerer Gehalt an oder das Fehlen dieser Zytokine in den Lymphknoten könnte eine Ursache für die fehlende Infiltration der Granulome mit B-Lymphozyten sein. Dies gilt in weiteren Untersuchungen zu überprüfen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass es in den Lymphknoten teilweise zu histologisch erkennbaren FIP-Läsionen kommt, ohne immunhistologisch FCoV-Antigen nachweisen zu können. Dies stimmt mit Erfahrungen aus der Routinediagnostik überein, dass je nach zellulärer Zusammensetzung der Granulome unter Umständen nur noch sehr wenig FIPV-Antigen nachweisbar ist (Kipar, 2002). Die Diagnose „FIP“ wird in solchen Fällen der Routinediagnostik anhand des Sektionsbildes und vor allem anhand der in der histologischen Untersuchung gefundenen zellulären Zusammensetzung der Läsionen gestellt. Bei Lymphknoten,

die das histologische Bild einer FIP-Läsion erkennen lassen, kann man daher, obwohl ein immunhistologisch negatives Ergebnis auf FCoV-Antigen vorliegt, von Veränderungen ausgehen, die durch die FIP-Erkrankung verursacht worden sind. Die Diagnose „FIP“ wurde bei allen in der vorliegenden Arbeit untersuchten Katzen zudem anhand des positiven FCoV-Nachweises in Makrophagen in Läsionen anderer Organe abgesichert.

Umgekehrt gab es jedoch auch Lymphknoten, bei denen in der immunhistologischen Untersuchung FCoV-Antigen in den Makrophagen nachweisbar war, ohne dass erkennbare histologische Veränderungen vorhanden waren. Hierbei könnte es sich um eine beginnende Infiltration des Lymphknotens mit FCoV-infizierten Makrophagen handeln, ohne dass es bereits zu Gewebsveränderungen im Sinne einer Entzündung gekommen ist.

5.2.2 Lymphozytäre Hyperplasie und lymphozytäre Depletion in Lymphknoten an FIP erkrankter Katzen und Kontrollkatzen

Eine lymphozytäre Depletion der B- und T-Zellen fand sich bei 62% der Mesenteriallymphknoten der an FIP erkrankten Katzen und bei 88% der Kontrollkatzen mit anderen Erkrankungen als FIP. Der Grad der folliculären bzw. T-Zell-Depletion war bei den verschiedenen Lymphknoten unterschiedlich hoch. So wiesen 46% der untersuchten Mesenteriallymphknoten eine hochgradige, 8% eine mittelgradige und 5% eine geringgradige folliculäre Depletion auf. Die T-Zell-Depletion war im Vergleich dazu nicht so stark ausgeprägt: 5% der Mesenteriallymphknoten erkrankter Katzen zeigten eine hochgradige T-Zell-Depletion, während 8% eine mittelgradige und 5% eine geringgradige T-Zell-Depletion aufwiesen. Bei den 10 Kontrolltieren fand sich sogar in 75% der hierfür untersuchten Lymphknoten eine hochgradige und in 13% eine mittelgradige Follikeldepletion, während eine hochgradige T-Zell-Depletion nur in 13% der NII. jejunales der Kontrollkatzen nachgewiesen wurde. Je 25% dieser Lymphknoten wiesen eine mittelgradige und eine geringgradige T-Zell-Depletion auf.

Die Bedeutung der T- und B-Zell-Depletion liegt bei Katzen, die an FIP erkranken, im Zusammenbruch oder dem Fehlen einer adäquaten zellulären und humoralen Immunantwort. 1990 stellten Weiss et al. nach einer experimentellen Infektion von Katzen, die 24 Stunden vorher mit rekombiniertem humanen Interferon (IFN)

behandelt wurden, eine Hyperplasie des Parakortex in Lymphknoten fest. Gleichzeitig waren die FIP-Läsionen im lymphatischen Gewebe nach Intensität und Ausdehnung geringer als bei Tieren ohne eine solche Behandlung. Hierin sahen die Autoren einen Hinweis auf eine T-Zell-vermittelte Immunität bei der Resistenz gegen FIP.

Da die folliculäre Depletion sowohl an Primär- als auch an Sekundärfollikeln vorlag, ist davon auszugehen, dass zumindest in einem Teil der Fälle vor der Depletion eine Aktivierung vorgelegen haben muss (Kipar, 2002). Diese muß zwar nicht notwendigerweise durch FIPV verursacht worden sein, aber interessanterweise konnte Kipar (2002) am hämolympathischen Gewebe (untersucht wurden Milz, Thymus, Knochenmark, Jejunum und Mesenteriallymphknoten) von Tieren mit FIPV-Infektion ohne Entwicklung einer FIP ein deutlich aktiviertes Immunsystem, und zwar sowohl bezüglich der B- als auch der T-Zell-Antwort, feststellen.

Wie bereits erwähnt, führt vermutlich jede enterale FCoV-Infektion zu einer Monozyten-assoziierten Virämie und es besteht ein quantitativer Unterschied zwischen der Infektion von Monozyten bei Tieren ohne klinische Symptome und bei Tieren mit Entwicklung einer FIP (Herrewegh et al., 1995a, 1997; Richter et al., 1996; Gunn-Moore et al., 1998a). Den ursächlichen Zusammenhang zwischen der Monozyten-Infektionsrate und dem Immunstatus infizierter Tiere zeigten Poland et al. (1996). Sie infizierten immunsupprimierte, asymptomatische, Langzeit-FIV-infizierte Tiere mit wenig virulentem FECV. Das Ergebnis war eine höhere fäkale FCoV-Ausscheidungsrate und die Entwicklung einer FIP. Umgekehrt konnte eine funktionierende Immunantwort mit T- und B-Zell-Hyperplasie bei Katzen, die über längere Zeit FIPV infiziert waren, ohne eine FIP zu entwickeln, festgestellt werden (Kipar, 2002). Offen bleibt die Frage, ob bei Katzen mit FIP eine im Grad und in der Effizienz verminderte Immunantwort mit lymphozytärer Depletion als Ursache für die Entstehung einer FIP vorhanden war oder ob sich diese erst in Verbindung mit der Entwicklung der virulenten Virusvarianten im FCoV-infiziertem Einzeltier entwickelte (Herrewegh et al., 1997; Vennema et al., 1998; Kipar et al., 1999b). Allerdings kann auf Grund neuerer Untersuchungen zur Zytokin-Transkription im hämolympathischen Gewebe mittels quantitativer real-time-PCR vermutet werden, dass FCoV Einfluss auf die Immunantwort der Katze nimmt (Kipar, 2002). Die Autorin konnte feststellen, dass es bei Katzen, die resistent gegenüber FIP waren und eine effektive FCoV-spezifische Immunantwort entwickelten, zur Interleukin-10 (IL-10) Aufregulierung im

lymphatischen Gewebe kam, wodurch eine exzessive Makrophagenaktivierung und FIP verhindert wurden. In Katzen, die eine FIP entwickelten, führte dagegen der Mangel an IL-12 zu einer weniger effektiven Immunantwort und zu einer größeren Viruslast. Die Monozyten- und Histiocyten-Aktivierung wurde zudem nicht unterdrückt. Dies könnte zur Entwicklung der FIP führen (Kipar, 2002).

Der Nachweis von Plasmazellen mit FCoV-spezifischen Antikörpern im hämolymphatischen Gewebe (Kapitel 5.5) und die Tatsache, dass Katzen, die eine FIP entwickeln, vor der klinischen Erkrankung FCoV-Antikörper-Titer und zirkulierende, FCoV-spezifische Immunkomplexe aufweisen (Osterhaus et al.; 1977, Schroo, 1994; Kipar et al., 1999b; Hartmann et al., 2003), sind Teil der FCoV-spezifischen Immunantwort von FIPV-infizierten Katzen. Diese Immunantwort kann jedoch die Entwicklung der FIP-Läsionen nicht verhindern, so dass sich parallel zu den FIP-Läsionen oder als deren Folge eine lymphozytäre Depletion entwickelt (Kipar, 2002).

Dass ebenfalls 88% der untersuchten Mesenteriallymphknoten der Kontrolltiere eine Lymphozytendepletion in den Follikeln und T-Zell-Arealen aufweisen, macht deutlich, dass dies kein FIP-spezifisches Phänomen bei Katzen darstellt, sondern dass bei vielen Erkrankungen, infektiös oder nicht, eine Schwächung des Immunsystems mit Depletion von Immunzellen gefunden werden kann. Da auch die Kontrollkatzen dem Sektionsgut des Instituts für Veterinär-Pathologie Gießen entstammen, handelt es sich um Tiere, die meist schon eine längere Krankheitsgeschichte erlitten haben. Man findet hier wahrscheinlich häufig nur noch das Endstadium der Erkrankung, das oft mit einem Zusammenbruch der Immunabwehr einhergeht.

5.3 Verteilung der FIP-Veränderungen im Lymphknoten und in der Gesamtheit der untersuchten Lymphknoten (unter Einbeziehung der tributären Gebiete)

Bei der Verteilung der FIP-Läsionen im einzelnen Lymphknoten fällt auf, dass diese im Bereich der Follikel und im Parakortex auftreten, und zwar dort, wo sich das Kapillargebiet der folliculären und parakortikalen Arterien und Venen befindet. Das Blut erreicht die Lymphknoten über eine Arterie, die in das Gewebe über den Lymphknotenhilus eintritt und sich im äußeren Kortex in Kapillaren verzweigt. Über eine einzelne Vene verlässt das Blut den Lymphknoten wieder am Hilus (Abbas et

al., 2000b, s. auch Abbildung 2.4, Kapitel 2.3.1). Zirkulierende, FCoV-infizierte Monozyten könnten in diesem Bereich das Gefäßsystem verlassen, im Parenchym akkumulieren und eine granulomatöse Entzündung hervorrufen. Die Makrophagen in den FIP-Läsionen im Lymphknotenkorax exprimieren CD18 und myeloid/histiocyte-Antigen. Die CD18- und myeloid/histiocyte-Antigen-Expression seitens der Makrophagen zeigt, dass diese in einem aktivierten Zustand vorliegen und gerade aus der Blutzirkulation in das Lymphknotengewebe eingetreten sind (Dale et al., 1983; Flavell et al., 1987; Freyer et al., 1988; Jones et al., 1988; Kipar et al., 1998b, 1999b, 2002; Patrineri et al., 1998; Moore et al., 1990). Wie bereits erwähnt exprimieren nur myelomonozytäre Zellen im Knochenmark, neutrophile Granulozyten und Monozyten sowie gerade aus dem Blut ausgetretene Makrophagen das myeloid/histiocyte-Antigen (Dale et al., 1983; Flavell et al., 1987; Kipar et al., 1998b, 1999b; Patrineri et al., 1998a). Zusätzlich treten Läsionen aus FCoV-Antigen positiven Makrophagen zusammen mit neutrophilen Granulozyten in den Randsinus auf. Hierbei könnte es sich um infizierte Monozyten und Histiocyten handeln, die vom Kapillargebiet bis in die Sinus gelangt sind und dort akkumulieren (Kipar, 2002). Da eine Hauptaufgabe der Lymphknoten die Drainage der ihnen zufließenden Lymphe ist (Abbas et al., 2000b), könnte FCoV Makrophagen-assoziiert auch über die Lymphgefäße in den jeweiligen Lymphknoten gelangen und dort weitere, gegebenenfalls auch ortsständige Zellen, infizieren. Dagegen spricht, dass FCoV-Antigen-positive Makrophagen in der vorliegenden Arbeit eine bereits erwähnte starke myeloid/histiocyte-Antigen-Expression zeigen, so dass es sich also eher um frisch aus der Zirkulation stammende Monozyten und Histiocyten und nicht um ortsansässige Zellen handelt (Zwadlo et al., 1988; Rugtveit et al., 1996; Kipar et al., 1999b). Diese Makrophagen liegen aber selten im Randsinus (dort finden sich die CD18 positiven Zellen), wie man es bei einer Infektion der Lymphknoten über das Lymphsystem erwarten würde, da die Lymphe über den Randsinus in den Lymphknoten gelangt, sondern im Parakortex und im Bereich der Follikel, also im Kapillargebiet des Lymphknotens. Veränderungen im tributärem Gebiet eines bestimmten Lymphknotens ohne sichtbare FIP-Läsionen im entsprechenden Lymphknoten und umgekehrt Läsionen in Lymphknoten ohne FIP-Veränderungen im jeweiligen Einzugsgebiet sprechen auch mehr für eine hämatogene Infektion der Lymphknoten mit zirkulierenden, FCoV-infizierten Makrophagen. Dagegen spricht die

im Folgenden diskutierte ungleichmäßige Verteilung der betroffenen Lymphknoten stärker für eine lymphogene Ausbreitung.

Bei der Verteilung der FIP-Läsionen über die Gesamtheit der Lymphknoten einer Katze fällt auf, dass vor allem die Lymphknoten des Abdomens, gefolgt von denen des Thorax, betroffen sind. Hierfür könnte die im Kapitel 5.2.1 bereits erwähnte primäre Infektion der Zellen des Darmepithels mit Virusreplikation in den Zottenepithelien verantwortlich sein. Nach Infektion von Makrophagen in der Darmmukosa könnte dann die hämatogene und lymphogene Ausbreitung des zellgebundenen Virus über Mesenterial- und Portalgefäße zunächst in die Darmlymphknoten erfolgen, bevor es nach Replikation des Virus in diesen Lymphknoten zur Monozyten-assoziierten Virämie mit Ausbreitung im gesamten Körper kommt (Weiss und Scott, 1981a; Pedersen, 1987).

Die Lymphknoten der Brusthöhle könnten auf diese Weise im Zuge der Virämie infiziert werden. Dies würde aber nicht ihr häufigeres Betroffensein als Lymphknoten der Körperperipherie erklären. Allerdings bestehen über Lymphgefäße Verbindungen zwischen Bauch- und Brusthöhle, so dass zusätzlich eine lymphogene Infektion der Lymphknoten möglich ist. So erhält der Nl. sternalis cran. Lymphe von den Nll. lumbales aortici, welche wiederum unter anderem vom Lc. mesentericum cran. die Durchganglymphe empfangen, sowie von den Nll. gastrici und dem Nl. pancreaticoduodenalis. Die Nll. mediastinales cran. erhalten Lymphe von einem Seitenast des Ductus thoracicus, welcher aus der Cisterna chylica entsteht, und entlassen Lymphe auch zum Nl. sternalis cran. (Vollmerhaus, 1996), so dass Prozesse aus der Bauchhöhle leicht in die Brusthöhle fortgeleitet werden können. Auch andere Autoren gehen von einer Fortleitung der Prozesse aus der Bauchhöhle aus (Kipar 2002).

Eine weitere Erklärung für das häufige Betroffensein der Lymphknoten der Brusthöhle wäre eine aerogene Infektion mit FIPV. Experimentell führt eine Exposition von Katzen mit einem Lebend-Virus-Aerosol zur Infektion von Makrophagen in Tracheobronchiallymphknoten, Lungen und Trachea, bevor es einen Tag später zum Virusnachweis auch in Leber und Milz kommt (Weiss und Scott, 1981a).

Außerdem könnte Ursache dafür, dass v.a. die Lymphknoten der Körperhöhlen FIP-Läsionen aufweisen, die bei der exsudativen FIP deutliche Peritonitis und/oder Pleuritis sein, die der FIP auch ihren Namen gaben (Wolfe und Griesemer, 1966,

1971). Eine Penetration der Entzündungsreaktion im Mesenterium über die Lymphknotenkapsel mit Ausbreitung im Lymphknotenparenchym wäre denkbar (Wolfe und Griesemer, 1966). Ein Indiz hierfür ist die in der vorliegenden Untersuchung beobachtete Perilymphadenitis, die v.a. an den Lymphknoten der Bauchhöhle, z.B. den Nll. mesenteriales craniales, gefunden wurde. In einigen Fällen zeigte sich bei der histologischen Beurteilung dieser Lymphknoten, dass sich die FIP-Läsion in Parenchym, Sinus und über die Kapsel hinaus im perilymphatischen Gewebe ausbreitete. Dies könnte das Ergebnis der von Wolfe und Griesemer (1966) beschriebenen Penetration der mesenterialen Entzündungsreaktion über die Kapsel in den Lymphknoten selbst sein oder aber es handelt sich um eine herdförmige Lymphadenitis, in deren Entzündungsverlauf es zur Einbeziehung immer größerer Bereiche des Lymphknotens bis über die Kapsel hinaus kam. Lymphadenitis und Perilymphadenitis traten häufiger auch unabhängig voneinander auf. Dies bedeutet, dass es sich auch um völlig getrennt voneinander auftretende Entzündungen handeln könnte, die einmal, in Form der Lymphadenitis, hämatogen und/oder lymphogen entstanden ist oder, in Form der Perilymphadenitis, z.B. vom Mesenterium aus fortgeleitet wurde.

Die vorliegende Untersuchung zeigte aber neben der überdurchschnittlichen Beteiligung der Lymphknoten des Abdomen- und Thoraxbereiches an FIP-Veränderungen vor allem, dass auch die in der Körperperipherie liegenden Lymphknoten FIP-Läsionen aufweisen können. Folgende Lymphknoten wiesen in 12-14% der Fälle histopathologische Veränderungen auf: Nll. mandibulares, Nl. retropharyngeus med., Nll. cervicales sup. dors. (Buglymphknoten), Nl. cervicalis sup. ventr., Nl. axillaris prop., Nll. axillares acc., Nl. ischiadicus und Nl. popliteus sup. (Kniekehlymphknoten). Dass Lymphknoten des oropharyngealen Bereichs betroffen sind verwundert bei oropharyngealer Aufnahme des Virus wenig, da eine primäre Virusvermehrung im regionalem lymphatischem Gewebe stattfindet (Weiss und Scott, 1981b). Virusantigen kann auch in Epithelzellen der Konjunktiva nachgewiesen werden (Hök, 1989). Außerdem fanden Stoddart et al. (1988) ab dem 2. bis 10. Tag nach experimenteller Infektion (oral und parenteral mit den Virusstämmen FIPV-P11 und FIPV-P40) eine Virusausscheidung im Speichel aller infizierter Katzen sowie eine kurze zweite Periode der oropharyngealen Virusausscheidung bei den meisten dieser Tieren. Dass allerdings auch Lymphknoten wie z.B. der Nl. ischiadicus oder Nl. popliteus sup. FIP-Veränderungen

aufweisen, ist ein Indiz für eine hämatogene Infektion dieser Lymphknoten im FIP-Geschehen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die gefundene Verteilung der Veränderungen im einzelnen Lymphknoten, das Vorliegen von FIP-Veränderungen in Lymphknoten der Körperperipherie sowie die starke myeloid/histiocyte Antigen-Expression der Makrophagen mit der Hypothese der hämatogenen Monozyten-assoziierten Verteilung von FCoV übereinstimmt. Die gefundene Verteilung in der Gesamtheit der untersuchten Lymphknoten spricht dagegen für eine hämatogene und lymphogene Infektion der Lymphknoten. Daraus kann man schließen, dass vermutlich beide Prozesse nebeneinander ablaufen und sich zum Ergebnis aufaddieren. Peripher liegende Lymphknoten werden hämatogen infiziert, während in Bauch- und Brusthöhle hämatogene und lymphogene Ausbreitung zusammen ablaufen, was die unterschiedliche Häufigkeit von FIP-Veränderungen in den Lymphknoten erklären kann.

5.4 CD18- und myeloid/histiocyte-positive Zellen in den Lymphknoten

An FIP erkrankte Katzen weisen zu 78% eine hochgradige Sinushistiozytose der Mark- und Randsinus auf. Alle 27 untersuchten Lymphknoten können eine Sinushistiozytose aufweisen, ohne dass eine Lymphknotenspezifität auftrat. Die Kontrollkatzen wiesen zu 50% eine gering- bis hochgradige Sinushistiozytose auf, während die SPF-Katzen nur eine leichte Sinushistiozytose der Marksinus aufzeigten. In der immunhistologischen Untersuchung wiesen die Zellen der Sinus eine starke CD18-Expression auf, waren jedoch überwiegend myeloid/histiocyte Antigen-negativ. Daher handelt es sich um lokale, nicht frisch aus der Zirkulation eingewanderte Zellen. Die CD18-Expression nimmt vor allem in der Peripherie der Zelle zu, was einer Umverteilung von CD18 in der Zelle im Rahmen ihrer Aktivierung entspricht (Fernandez-Segura et al., 1996). Unter einem aktivierten Makrophagen ist ein Makrophage zu verstehen, der eine erhöhte funktionale Aktivität aufweist (van Furth, 1982). Vor der Aktivierung kann diese Zelle entweder ein ortsansässiger Makrophage gewesen sein, der ohne exogenen oder endogenen Stimulus im Gewebe vorkommt, oder aber ein sogenannter „Exsudat-Makrophage“, der im Exsudat gefunden werden kann und durch spezifische Marker, z.B. die Peroxidase-Aktivität, identifiziert werden kann, von Monozyten abstammt und noch die meisten

Charakteristika derselben besitzt (van Furth, 1982). Nach dieser Definition wären die CD18-positiven Zellen aktivierte ortsansässige Makrophagen, während die bereits beschriebene Akkumulation von CD18- und myeloid/histiocyte Antigen-positiven Zellen den Exsudat-Makrophagen entsprechen würde.

Eine Aktivierung der Monozyten mit einer gesteigerten Expression von Integrinen an der Zelloberfläche kann durch verschiedene Substanzen wie z.B. Zytokine erfolgen (Freyer et al., 1988; Jones et al., 1988; Moore et al., 1990). Wichtige Zytokine für die Proliferation, Differenzierung und Aktivierung von Monozyten und Histiozyten sind Granulozyten-, Makrophagen- und Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierende-Faktoren (G-, M- und GM-CSF), Interleukin-6 (IL-6) und Tumornekrose-Faktor α (TNF- α) (Aglietta et al., 1993; Orikasa et al., 1993; Springer, 1994; Kamps et al., 1999). Da es in den Lymphknoten und auch in anderen hämolymphatischen Geweben aber zu keiner Aufregulierung dieser Zytokine kommt (Kipar, 2002), ist davon auszugehen, dass die Aktivierung der Sinushistiozyten auf einem systemischen Effekt beruht. Dieser könnte durch zirkulierende Monozyten induziert werden, da diese die Zellen der FCoV-Virämie darstellen und bekannt ist, dass Monozyten im Verlauf der FIP aktiviert werden (Gunn et al., 1998b; Kipar et al., 1999b, 2003; Meli et al., 2004) und sie die entsprechenden Zytokine produzieren können (Clark und Kamen, 1987; Brandt et al., 1988; Sallerfors und Olofsson, 1992; Aglietta et al., 1993, Kerst et al., 1993; Springer, 1994). Quelle der aktivierten Monozyten dürfte das Knochenmark sein. Dies ist in weiteren Untersuchungen zu klären. Aus dem Knochenmark könnten aktivierte Monozyten in die Blutbahn gelangen, wo sie in der in diese eingeschalteten Milz in erhöhter Zahl nachgewiesen werden (Kipar, 2002; Kipar et al., 2004).

Parallel zur Sinushistiozytose besteht eine signifikant erhöhte Interleukin-1 β (IL-1 β) Transkription in den Mesenteriallymphknoten, was eine selektive Produktion durch aktivierte Sinusmakrophagen vermuten lässt (de Waal-Malefyt et al., 1991). Eine vermehrte Produktion von IL-1 β könnte zum intermittierenden Fieber beitragen, welches Katzen im Verlauf der FIP klinisch zeigen, und auch zu den systemischen Veränderungen in Katzen mit FIP, so zum Beispiel zur generalisierten Aktivierung von Endothelien (Dinarello, 1994; Kipar et al., 2004) (s. Kapitel 5.6). Im Verlauf der FIP kommt es vor allem in venösen Gefäßen zur deutlichen Aufregulierung von MHC II auf Endothelzellen (Kipar et al., 2004). Die MHC II-medierte Antigenpräsentation

durch Endothelzellen könnte zur weiteren Aktivierung von Monozyten beitragen (Batten et al., 1996).

50% der Kontrolltiere wiesen eine leichte bis hochgradige Sinushistiozytose auf. Dabei zeigten jedoch bei drei der insgesamt fünf Tiere nur ein bzw. zwei Lymphknoten eine solche Sinushistiozytose. Bei den anderen beiden Katzen wiesen acht Lymphknoten vermehrt Makrophagen in den Sinus auf. Im Gegensatz dazu war bei den Katzen mit FIP die überwiegende Zahl der Lymphknoten betroffen. Diese starke Proliferation der Monozyten und Histiocyten-Population bei Katzen, die an FIP erkrankt sind, scheint im Zusammenhang mit der IL-10 Expression zu stehen (Kipar, 2002). Interessanterweise kommt es bei Katzen, die FCoV infiziert sind ohne eine FIP zu entwickeln, zur Aufregulierung der IL-10 Produktion. IL-10 wiederum führt zur Abregulierung der β_2 -Integrin Expression in Monozyten (Petit-Bertron et al., 2003). Damit könnte IL-10 eine exzessive Makrophagenaktivierung und damit entzündliche Prozesse wie solche bei FIP verhindern (Montali und Strandberg, 1972; Weiss et al., 1980; Weiss und Scott, 1981a; Kipar et al., 1998b, 2004). Bei Katzen mit FIP hingegen fehlt diese regulatorische Kontrolle durch IL-10 auf die Makrophagenaktivierung, wodurch ein Nachschub von Zellen für die virale Replikation und Ausbreitung im Körper gesichert wird.

Eine weitere Möglichkeit der Aktivierung von Monozyten und Histiocyten könnte die Infektion von Zellen sein, zusammen mit einer parakrinen und autokrinen Stimulation (Kipar et al., 2004). Demnach könnte die Aktivierung von Monozyten und Histiocyten eine besondere Fähigkeit des virulenten Biotyps von FCoV sein, die vielleicht in Zusammenhang mit der bekannten Deletion in der Genomsequenz zweier Nicht-Strukturproteine mit unbekannter Funktion steht (Vennema et al., 1998; Kipar et al., 2004).

Neben den CD18-exprimierenden Zellen in den Sinus konnten CD18-positive Zellen auch im Kortex einiger Lymphknoten gefunden werden. Dies sind die bereits beschriebenen Akkumulate von CD18- und myeloid/histiocyte-Antigen-positiven Makrophagen, die teilweise auch FCoV-Antigen enthalten und als frühe Granulome anzusehen sind (Kapitel 5.2.1). Weiss et al. (1981a) gehen davon aus, dass dendritische Zellen im Kortex der Lymphknoten Kontakt mit dem Virus aufnehmen und eine Infektion dieser Zellen nach Phagozytose von FCoV stattfindet. Da aber in der vorliegenden Arbeit die Makrophagen eine myeloid/histiocyte Antigenexpression aufwiesen, handelt es sich um Monozyten, die über die Blutgefäße in die

Lymphknoten gelangten (Dale et al., 1983; Flavell et al., 1987; Freyer et al., 1988, Jones et al., 1988; Kipar et al., 1998b, 1999b, 2002; Paltrinieri et al., 1998; Moore et al., 1990).

Durch die Aufregulierung der CD18-Expression erhalten die Monozyten eine gesteigerte Fähigkeit zur Emigration, da CD18, wie bereits erwähnt, ein Bestandteil der β_2 -Integrine CD11/CD18 ist, welche die Hauptmediatoren der Interaktion zwischen Monozyten und Endothelzellen bei der Adhäsion und Emigration von Monozyten sind (Issekutz, 1995; Weber und Springer, 1998). Neben Selektinen und α_4 -Integrinen ist MAC-1 (CD11b/CD18) für das initiale Rollen und die Anheftung der Monozyten am Endothel wichtig, während LFA-1 (CD11a/CD18) eine entscheidende Rolle für die transendotheliale Diapedese spielt (Übersicht bei: Weber und Springer, 1998). Die Rolle der Endothelzellen wird im Kapitel 5.6 diskutiert.

In dem Gesagten spiegelt sich die entscheidende Rolle der Monozyten und Histozyten in der Pathogenese der FIP wieder. Schon früh (Weiss und Scott, 1981a) wurde darauf hingewiesen, dass die Migrationsfähigkeit und die Endothelpassage der Makrophagen wichtige Voraussetzungen für das Auslösen von FIP-Veränderungen in zahlreichen Organen und für die Vaskulitiden sei. In diesem Zusammenhang ist es erwähnenswert, dass eine Virusreplikation mit Bildung kompletter Viruspartikel im Monozyten erfolgt. Dies wurde durch den elektronenmikroskopischen Nachweis von CoV-Partikeln im sogenannten „budding compartement“ in intravaskulären Monozyten und Sinusmakrophagen bewiesen (Kipar, 2002, 2004). Damit kommt den Makrophagen nicht nur eine wichtige Rolle bei der Verteilung des FIPV in der Katze und dem Auslösen der FIP-Veränderungen zu sondern auch bei der Vermehrung des Virus.

Während Monozyten, Histozyten und Sinusmakrophagen eine erhöhte CD18-Expression aufweisen, fehlt eine entsprechende Aufregulierung in den Lymphozyten der Lymphknoten, obwohl Lymphozyten ansonsten durchaus CD18 exprimieren (Abbas et al., 2000d). Kipar (2002) sieht dies als Hinweis für eine selektive Integrin-Aufregulierung in Monozyten und Histozyten. Der genaue Mechanismus bleibt aber unbekannt.

5.5 Plasmazellen mit FCoV-spezifischen Antikörpern

Hayashi et al. (1982b) beschrieben drei Katzen mit Aszites und fibrinöser Serositis, passend zu FIP, und geringgradigen Veränderungen einer Coronavirus-Enteritis sowie eine vierte Katze, die nur Coronavirus-Enteritis ähnliche Veränderungen aufwies. FCoV-Antigen konnte mit Hilfe der Immunfluoreszenz in den Enterozyten aller vier Katzen nachgewiesen werden. Alle besaßen FCoV-Antikörper (Hayashi et al., 1982b). In einer Untersuchung zu histopathologischen Veränderungen in lymphatischen Geweben von Katzen ohne FIP nach einer Langzeit-Exposition mit FIPV konnten sowohl in Katzen mit FIP als auch in FIPV-infizierten Katzen ohne FIP Plasmazellen mit CoV-spezifischen Antikörpern in situ nachgewiesen werden (Kipar et al., 1999b). Diese fanden sich in unterschiedlichen Mengen in der Darmmukosa, in Kapsel und Marksträngen der Lymphknoten sowie bei einigen Katzen in der roten Pulpa der Milz und um die Blutgefäße im Interstitium des Thymus. Bei Katzen mit FIP konnten CoV-spezifische Antikörper produzierende Plasmazellen unter den infiltrierenden Zellen in der Nähe von CoV Antigen-positiven Makrophagen gefunden werden (Kipar et al., 1999b).

Vor diesem Hintergrund steht das Ergebnis, dass alle untersuchten Lymphknoten, und zwar nicht nur die der Katzen mit FIP, sondern auch aller 10 seziierten Kontrolltiere, Plasmazellen mit FCoV-spezifischen Antikörpern aufwiesen. Jede FCoV-Infektion führt demnach zu einer spezifischen Immunantwort, unabhängig davon, ob es sich um FECV oder FIPV handelt und unabhängig davon, ob sich eine FIP entwickelt oder nicht. Es kommt zu zirkulierenden FCoV-Antikörpern, zirkulierenden FCoV-Immunkomplexen und Plasmazellen mit FCoV-Antikörpern (Osterhaus et al., 1977; Kipar et al., 1999a; Meli et al., 2004). Trotzdem kann der Nachweis von FCoV-Immunkomplexen zur Diagnose der FIP genutzt werden, da in experimentellen Studien nachgewiesen wurde, dass FECV-infizierte Katzen nur für eine kurze Zeitspanne von etwa 3 Wochen nach der Infektion zirkulierende Immunkomplexe aufweisen, während Katzen, welche eine FIP entwickeln, über einer längere Zeitspanne positiv bleiben (Pfeiffer, 1991). Im Gegensatz zu früher, als man annahm, dass bei der FECV-Infektion nur die reifen Zottenepithelien des Darmes und einzelne mononukleäre Zellen in den Mesenteriallymphknoten infiziert werden (Pedersen et al., 1981b), geht man heute, wie bereits erwähnt, davon aus, dass ein quantitativer Unterschied in der Infektion von Monozyten über eine FCoV-Infektion

ohne oder mit Entwicklung einer FIP entscheidet (Herrewegh et al., 1995a, 1997; Richter et al., 1996; Gunn-Moore et al., 1998a). Eine FCoV-Infektion führt also zunächst, wahrscheinlich unabhängig von der Virulenz, zur Monozyten-assoziierten Virämie, auf die die Katze mit einer spezifischen, gegen FCoV-Antigen gerichteten Immunantwort reagiert. Die Aktivierung (CD18-Expression) von Monozyten und Histiozyten, welche vielleicht eine besondere Fähigkeit des virulenten Biotyps von FCoV ist (s. Kapitel 5.4), zusammen mit der FCoV-induzierten Proliferation und Differenzierung von Monozyten und Histiozyten (Gunn-Moore et al., 1998a; Kipar et al., 1999b, 2004), führt zu einer konstanten Ressource von Zellen für die Virusreplikation und einer höhergradigen zellassozierten Virusausbreitung im Körper. Dafür, ob es im Einzelfall zum Ausbruch der FIP kommt, spielt wiederum der Immunstatus des Tieres eine entscheidende Rolle (Kipar et al., 1999b, 2004). Katzen, welche resistent gegenüber FIP sind, entwickeln nach Exposition gegenüber FIPV eine effektive T- und B-Zell-Antwort, welche offensichtlich durch eine Aufregulierung von IL-10 bedingt ist, welches wiederum eine exzessive Makrophagenaktivierung und damit die Entstehung von entzündlichen Prozessen, wie sie bei der FIP beobachtet werden, verhindert (Montali und Strandberg, 1972; Weiss et al., 1980; Weiss und Scott, 1981b; Kipar et al., 1998b, 2004).

Obwohl FIPV-infizierte Katzen eine FCoV-spezifische Immunantwort entwickeln, ist diese nicht protektiv und es kommt trotzdem zu FIP-Läsionen (Kipar, 2002). Auch in der vorliegenden Arbeit zeigten die Lymphknoten der FIP-Katzen Granulome mit FCoV-Antigen-positiven Makrophagen und gleichzeitig Plasmazellen mit FCoV-Antikörpern.

Auffällig in der vorliegenden Arbeit ist das Auftreten von deutlich mehr Plasmazellen mit FCoV-Antikörpern bei den Kontrolltieren im Vergleich zu den an FIP erkrankten Katzen. Dies spricht wiederum für eine besonders starke B-Zell-Immunantwort bei Tieren, die nicht an FIP erkranken.

FIPV-infizierte Katzen entwickeln also eine FCoV-spezifische Immunantwort, parallel dazu oder nachfolgend kommt es aber auch zu einer Schwächung des Immunsystems. Dies findet zum einen seinen Ausdruck in der bereits beschriebenen folliculären und T-Zell-Depletion, zum anderen dient die deutlich geringere Anzahl an FCoV-Antikörper-positiven Plasmazellen bei Katzen, die an FIP erkrankt sind, als weiterer Hinweis für eine nicht (mehr) protektive Immunantwort. Andererseits liefern die in den ausdifferenzierten Plasmazellen gebildeten Immunglobuline die Grundlage

für die bei FIP-Katzen nachweisbaren FCoV-Immunkomplexe (Jacobse-Geels et al., 1982; Pfeiffer, 1991; Schroo, 1994; Hartmann et al., 2003). Eine Verminderung der Anzahl der Plasmazellen bei FIP-Katzen könnte wiederum einer Erklärung für die Beobachtung liefern, warum bei längerem Bestehen einer FIP-Erkrankung öfters keine Immunkomplexe mehr im Serum mittels Immunkomplex-ELISA nachweisbar sind (Schroo, 1994).

Plasmazellen, die FCoV-spezifische Antikörper enthalten, finden sich nicht nur in den Lymphknoten mit und ohne FIP-Veränderungen sondern auch in anderen Organen (Kipar et al., 1998b, 1999b, Kipar, 2002). Sie finden sich dort in Granulomen auf serösen Häuten, Netz und Mesenterium sowie im Parenchym verschiedener Organe, die entweder eine zentrale Nekrose oder ein kleines Zentrum aus FCoV-Antigen-positiven Makrophagen besitzen, umgeben von einer wechselnden Anzahl an B-Zellen und Plasmazellen (Kipar et al., 1998b, Kipar, 2002). Diese Plasmazellen des Randsaums weisen teilweise FCoV-spezifische Antikörper auf (Kipar et al., 1998b).

Interessant ist der Nachweis FCoV-Antigen-positiver Makrophagen im Dünndarm und in den Mesenteriallymphknoten der Kontrolle mit der TgbNr. 54/01. Es handelt sich dabei um einen 10 Monate alten Karthäuser-Kater, der vorberichtlich chronischen Durchfall und schlechtes Allgemeinbefinden zeigte und mit FIP-Verdacht zur Sektion kam (s. Anhang Tabelle 9.2). Bei der Sektion und der histologischen Beurteilung des Gehirns konnte ein wahrscheinlich angeborener Hydrocephalus internus gefunden werden. Hinweise auf eine Entzündung lagen nicht vor. Außerdem konnte im HE-Schnitt eine gering- bis mittelgradige mononukleäre Infiltration der Darmmukosa festgestellt werden. Zusammen mit dem Nachweis von Plasmazellen mit FCoV-Antikörpern in allen untersuchten Lymphknoten ist von einer stattgefundenen FCoV-Infektion auszugehen, die vielleicht auch zur chronischen Enteritis geführt hat. Dies bleibt jedoch spekulativ. Dass eine natürliche Infektion mit virulentem felinen Coronavirus nicht nur FIP verursachen kann sondern auch schwere Enteritiden bei juvenilen und adulten Katzen, zeigten Kipar et al. (1998a). Sie beschrieben fünf Fälle von natürlich aufgetretener feliner Coronavirus-Enteritis, bei denen klinische Symptome wie Diarrhoe und Erbrechen auftraten. Die Katzen waren im Alter von 2 Monaten bis 7 Jahren. Histologisch fanden sich im Epithel des Dünndarms eine Degeneration von Einzelzellen und Verschmelzung von Zellen der Zottenspitzen sowie regenerative Prozesse. Die ätiologische Diagnose wurde durch den immunhistologischen Nachweis von Coronavirus-Antigen in den Darmepithelien und

den elektronenmikroskopischen Nachweis von Viruspartikeln im Kot geführt (Kipar et al., 1998a). Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu experimentellen Studien, bei denen nur bei 6 Wochen alten Katzenwelpen eine schwere Enteritis mit intestinalen Veränderungen hervorgerufen werden konnte (Pedersen et al., 1981b,c).

5.6 Vaskulitis

Obwohl granulomatöse bis nekrotisierende Phlebitiden und Periphlebitiden ein Hauptcharakteristikum der FIP sind (Montali und Strandberg, 1972; Hayashi et al., 1977; Weiss et al., 1980; Kipar et al., 1998b, 2004), fanden sich nur bei 17,5 % der untersuchten Lymphknoten Vaskulitiden. Der Grund hierfür ist wahrscheinlich im morphologischen Aufbau der Lymphknoten zu suchen (Vollmerhaus et al., 1996; Abbas et al., 2000b). Im histologischen Schnitt sind nur selten mittlere und kleinere Venen zu erkennen. In den FIP-Läsionen der Lymphknoten unseres Materials konnten meistens keine venösen Strukturen indentifiziert werden. Dies ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass die Läsionen sich v.a. im Kapillarbereich der Lymphknoten finden (s. Kapitel 5.3). Außerdem waren die Veränderungen häufig schon weit fortgeschritten, so dass ursprüngliche Lymphknotenstrukturen zerstört waren und nicht auszuschließen ist, dass deshalb venöse Strukturen nicht mehr eindeutig zu indentifizieren waren. Aber auch in anderen Geweben stehen FIP-Veränderungen häufig nicht in Zusammenhang mit Gefäßen. So konnten zum Beispiel Kipar et al. (2004) ebenfalls keine venösen Strukturen in granulomatösen und/oder granulomatös-nekrotisierenden entzündlichen Infiltraten mit FCoV-positiven Makrophagen in Augen und verschiedenen anderen Organen nachweisen (Kipar et al., 2004). Andererseits konnte Weber (2000) je nach Lokalisation der okulären FIP-Läsionen (Ziliarkörper, Iris, Chorioidea, Retina und Meningen des N. opticus) eine Perivaskulitis/Vaskulitis in 56% bis 91% der untersuchten Augen (n=30) im Rahmen der lichtmikroskopischen Bewertung feststellen.

In den Fällen, in denen in der vorliegenden Untersuchung eine Vaskulitis gefunden wurde, handelte es sich um venöse Gefäße. Das umgebende Gewebe war stets in die entzündlichen Prozesse mit einbezogen, die häufig mit einer Nekrose der Gefäßwand einhergingen. Das entzündliche Infiltrat bestand aus Monozyten und

Histiozyten, die in der immunhistologischen Untersuchung FCoV-Antigen-positiv waren, Lymphozyten, Plasmazellen und wenigen neutrophilen Granulozyten.

Die Entwicklung der Vaskulitis und der Granulome bei der FIP wurde lange Zeit auf eine Typ III Hypersensitivität zurückgeführt (Pedersen und Boyle, 1980; Jakobse-Geels et al., 1982). Gestützt wurde diese Annahme durch Immunfluoreszenz-Untersuchungen, bei denen zellfreies Fibrinogen und C3 sowie FCoV-Antigen, IgG und Komplement in mononukleären Zellen in entzündlichen Läsionen nachgewiesen wurden (Pedersen und Boyle, 1980; Weiss et al., 1980; Weiss und Scott; 1981b). Als weitere Hinweise für eine Typ III-Hypersensitivität gelten der Nachweis von zirkulierenden Immunkomplexen, hohe γ -Globulin- und C3-Serumspiegel sowie C3 in Glomerula der Nieren (Jakobse-Geels et al., 1982). In einer neueren Untersuchung wurde dagegen festgestellt, dass Morphologie, zelluläre Komposition und Verteilung der granulomatösen Vaskulitis der FIP sich signifikant von allen anderen immunmedierten Vaskulitiden unterscheiden, die bei Mensch und Tier beschrieben werden (Kipar et al., 2004). So sind bei der FIP nur kleinere und mittlere Venen betroffen und keine Arterien oder postkapilläre Venolen. Aktivierte (CD18-positiv) Makrophagen sind die dominierenden infiltrierenden Zellen, während neutrophile Granulozyten nur eine Minderheit darstellen. Außerdem sieht man in älteren Prozessen um die granulomatöse Entzündung einen Rand aus B-Zellen, während bei Immunkomplex-vermittelten Vaskulitiden ein Überwiegen von B-Zellen im perivaskulären Lymphozytenwall nicht vorliegt. Zusätzlich konnte in dieser Studie eine Aktivierung von Endothelzellen in Venen und in geringerem Maße auch in Arterien beobachtet werden, welche sich morphologisch sowie in einer Aufregulierung von endotheliale MHC II äußerte. Die MHC II-medierte Antigenpräsentation durch Endothelzellen könnte laut den Autoren zur Aktivierung der Makrophagen beitragen. Im Gegensatz zur Zell-medierten Vaskulitis findet man keinen Hinweis auf einen direkten Angriff der Zellwand oder T-Zell Infiltrate. (Kipar et al., 2004). Die Ergebnisse dieser Untersuchung lassen darauf schließen, dass FIP eine systemische Erkrankung ist, die über spezifische Interaktionen zwischen aktivierten Monozyten und venösen Endothelzellen vermittelt wird.

5.7 Erythrophagie

Ein hoher Prozentsatz der untersuchten Katzen mit FIP wies eine Erythrophagie oder freie Erythrozyten in den Sinus auf. Insgesamt waren dies 60% der Tiere. Eine Blutung im tributärem Gebiet der entsprechenden Lymphknoten war bei der pathologisch-anatomischen Untersuchung nicht zu erkennen.

In zwei Arbeiten beschreiben die Autoren eine Erythrophagie in den Sinus von Lymphknoten und Milz infizierter Katzen (Weiss und Scott, 1981b; Hayashi, 1982a). Die Autoren vermuten, dass dem Phänomen eine Clearance von Erythrozyten aus der Zirkulation zugrunde liegt. Nach Meinung von Weiss und Scott (1981b) könnten diese Erythrozyten bei der Passage durch intravaskuläres Fibrin bei einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) beschädigt worden sein oder Antikörper tragen. Dass es im Laufe der FIP zur DIC kommen kann, zeigten Weiss et al. (1980) an Katzenwelpen, die intraperitoneal mit FIPV infiziert wurden. Der spezifische Mechanismus, der zur Virus-induzierten DIC führt, ist unbekannt. Faktoren die dabei eine Rolle spielen, sind die Thrombozytenaggregation durch das Virus oder Anti-Thrombozyten-Antikörper, Endothelschäden und Immunkomplexe. Weiss et al. (1980) sahen ausgedehnte Lebernekrosen und/oder Endothelschäden der Blutgefäße als wichtige Komponenten bei der Pathogenese der experimentell induzierten FIP an.

Unabhängig vom Mechanismus, der zur Erythrophagie führt, ist hier eventuell eine Ursache für die klinisch beschriebene Anämie bei an FIP erkrankten Katzen zu suchen. In den 40 untersuchten Fällen wurde allerdings nur in 17,5% vorberichtlich eine Anämie erwähnt.

Bei vier Kontrolltieren konnte in ein bis vier Lymphknoten ebenfalls eine Erythrophagie bzw. Erythrozyten in den Sinus gefunden werden. Zwei der Tiere waren Unfallkatzen mit der Diagnose stumpfes Trauma und multiplen Blutungen in Haut, Muskulatur und inneren Organen. Eine Katze (TgbNr. 1144/00), deren NI. sternalis cranialis (Nr. 11. Sternallymphknoten) betroffen war, wies Parenchymblutungen in der Lunge auf. Die letzte dieser Katzen (TgbNr. 1804/00) wies eine Urolithiasis mit einseitiger Schrumpfniere auf. Damit sind in allen diesen Fällen Blutungen für die Erythrophagie durch Makrophagen der Lymphknotensinus verantwortlich.

5.8 Abschließende Betrachtung

In der vorliegenden Untersuchung konnte eine zumindest gelegentliche Beteiligung aller 27 bei der Katze regelmäßig nachweisbaren Lymphknoten am FIP-Geschehen festgestellt werden. Dabei war die Häufigkeit, mit der ein Lymphknoten betroffen war, lymphknotenspezifisch. Vor allem die Lymphknoten des Abdomens und des Thorax wiesen FIP-spezifische Veränderungen auf, aber auch Lymphknoten der Peripherie, wie z.B. die Nll. poplitei, waren betroffen. Diese Beteiligung sämtlicher untersuchter Lymphknoten spricht für eine hämatogene Verbreitung von FCoV-infizierten Makrophagen im Körper. Auch die Anordnung der Läsionen im einzelnen Lymphknoten spricht für eine Verbreitung des Virus über den Blutweg, denn diese lässt sich mit dem Gefäßverlauf erklären. FCoV-infizierte Makrophagen können wahrscheinlich über das Kapillargebiet der folliculären und parafolliculären Arterien in den Lymphknoten gelangen. Für eine gleichzeitige lymphogene Verteilung spricht, dass die einzelnen Lymphknoten eine große Differenz in der Häufigkeit zeigten, mit der sie FIP-Läsionen aufwiesen. Lymphknoten mit FIP-Veränderungen in ihrem tributärem Gebiet waren deutlich häufiger betroffen als solche ohne gleichsinnige Veränderungen in ihrem Einzugsgebiet.

Monozyten und Histozyten scheinen die Schlüsselrolle in der Pathogenese der FIP zu spielen (Weiss und Scott, 1981a; Jacobse-Geels et al., 1982; Pedersen, 1995; Kipar et al., 2004). Eine exzessive Proliferation und Aktivierung infizierter Monozyten scheint ausschlaggebend dafür zu sein, ob sich trotz Entwicklung einer spezifischen Immunantwort gegen FIPV eine FIP entwickelt oder ob die Infektion ohne klinische Folge bleibt (Kipar et al., 2004). Die ersten Anzeichen einer granulomatösen Entzündung des Lymphknotens sind Monozyten- und Histozyten-Akkumulate mit immunhistologisch nachweisbarem FCoV-Antigen.

In Zukunft gilt es zu klären, über welche Mechanismen FCoV zur Monozytenaktivierung führt und welche Rolle in diesem Zusammenhang die in Verbindung mit der Virulenz gesehenen Deletionen in spezifischen Bereichen von Nicht-Struktur-Proteinen mit unbekannter Funktion spielen. Außerdem ist es für die Pathogenese der FIP eventuell entscheidend, zu welchem Zeitpunkt es zur Schwächung des Immunsystems mit Lymphozytendepletion kommt. Ob diese bereits vor der Infektion vorhanden war und die Entstehung der FIP überhaupt erst ermöglichte oder ob sie eine Folge der FIPV-Infektion mit Entwicklung einer FIP

darstellt. Eine weitere Möglichkeit stellt eine sich im Gleichgewicht befindliche Infektion, die durch eine Noxe (z.B. Stress) aus diesem Gleichgewicht gerät und zur Krankheit, in diesem Falle FIP, führt.

6 Zusammenfassung

1. Ziel dieser Arbeit war es, die Lymphknoten der Katze bei Tieren mit FIP (feline infektiöse Peritonitis) auf Veränderungen zu untersuchen, die im Zusammenhang mit dieser Erkrankung auftreten.

2. In der Literaturübersicht werden Coronaviren (CoV) allgemein und feline Coronaviren (FCoV) im Speziellen vorgestellt. Außerdem wird auf den gegenwärtigen Kenntnisstand in Bezug auf Epizootiologie und Pathogenese der FIP eingegangen sowie bisherige Kenntnisse zu Veränderungen im hämolymphatischen Gewebe, v.a. in Lymphknoten, besprochen. Insbesondere wird auf die Möglichkeiten der immunhistologischen Darstellung von Makrophagen und Lymphozyten eingegangen. Eine Übersicht über die regelmäßig nachweisbaren Lymphknoten bei Katzen wird gegeben.

3. Die eigenen Untersuchungen erfolgten an den Lymphknoten von 40 Katzen, die an FIP erkrankt waren und 10 Katzen, die andere Erkrankungen als FIP aufwiesen. Die Tiere entstammten dem Sektionsgut des Instituts für Veterinär-Pathologie der Justus-Liebig-Universität Gießen. Außerdem wurden Schnitte von Mesenteriallymphknoten von SPF (specific-pathogene-free)-Katzen, die vom Department of Veterinary Pathology, University of Glasgow, Veterinary School, Glasgow, UK, stammten, als Vergleichsstandart eines unveränderten Lymphknotens untersucht.

4. Anhand morphologischer Kriterien in Verbindung mit der Immunhistologie zum Nachweis von FCoV-Antigen konnten FIP-spezifische Veränderungen in den Lymphknoten festgestellt werden. Alle 27 bei der Katze regelmäßig vorkommenden Lymphknoten können FIP-Läsionen aufweisen. Die Häufigkeit, mit der einzelne Lymphknoten betroffen waren, ist lymphknotenspezifisch.

5. Die zelluläre Zusammensetzung der Entzündungsherde in Lymphknoten ist vergleichbar mit der in anderen Organen und Geweben. In den Lymphknoten traten Akkumulate von Makrophagen auf, die nach immunhistologischen Untersuchungen als frühe FIP-Granulome anzusehen sind. Es traten Nekrosen auf und später erfolgte eine geringgradige Infiltration mit neutrophilen Granulozyten.

6. FIP-spezifische Veränderungen traten herdförmig in Parakortex, Follikelbereich und Randsinus oder diffus auf. Lymphknoten der Bauch- und Brusthöhle waren häufiger betroffen als solche der Körperperipherie. Die Verteilung der FIP-Veränderungen im einzelnen Lymphknoten bzw. in ihrer Gesamtheit kann von mehreren Faktoren abhängen. Hämatogene und lymphogene Verbreitung sowie eine Fortleitung von entzündlichen Prozessen aus der Umgebung werden als deren Ursachen diskutiert.

7. Es treten neben den FIP-spezifischen Läsionen weitere Veränderungen in den Lymphknoten auf. Es findet sich allgemein eine gering- bis hochgradige lymphozytäre Depletion und zwar sowohl der B- als auch der T-Zellen. Damit ist die Möglichkeit einer adäquaten Immunantwort nicht (mehr) gegeben.

8. Die Lymphknoten der an FIP erkrankten Katzen zeigten zu 78% eine Sinushistiozytose. Immunhistologisch konnte eine erhöhte Expression von CD18 an der Oberfläche der Histiocyten in den Sinus festgestellt werden, während kein myeloid/histiocyte-Antigen exprimiert wurde. Dadurch ist belegt, dass es sich um ortsständige, aktivierte Makrophagen handelt. Gleichzeitig mit der Sinushistiozytose lässt sich eine signifikant erhöhte IL-1 β Transkription feststellen, was eine Produktion durch aktivierte Makrophagen vermuten lässt (de Waal-Malefyt et al., 1991). Die erhöhte Produktion von IL-1 β könnte zu verschiedenen FIP-Veränderungen beitragen, so zum intermittierenden Fieber und zu systemischen Veränderungen wie der generalisierten Aktivierung von Gefäßendothelien (Dinarello, 1994; Kipar et al., 2004).

9. Sowohl in den Lymphknoten der Katzen mit FIP als auch bei den Kontrolltieren waren FCoV-Antikörper in Plasmazellen nachweisbar. Dies zeigt die weite Verbreitung einer FCoV-Infektion, deren Folge die FCoV-spezifische Immunantwort ist. Weiterhin wird ersichtlich, dass dies unabhängig von der Entwicklung einer FIP geschieht.

10. Granulomatöse bis nekrotisierende Phlebitiden/Periphlebitiden sind ein Hauptcharakteristikum der FIP, konnten aber nur in 17,5% der Lymphknoten nachgewiesen werden. Die Ursachen hierfür sowie für die Entstehung der Vaskulitis werden diskutiert.

11. 60% der Katzen mit FIP wiesen eine Erythrophagie in ihren Lymphknoten auf, ohne dass eine sichtbare Blutung im tributären Gebiet vorlag. Die mögliche Pathogenese und die Bedeutung für die Entstehung einer Anämie werden diskutiert.

6.1 Summary

1. The purpose of this study was to investigate the lymph nodes of cats infected with FIP (feline infectious peritonitis) for changes associated with this disease.

2. In the literature overview of this paper coronaviruses in general and especially feline coronaviruses are presented. Additionally the actual knowledge about epizootiology and pathogenesis of FIP and the changes in haemolymphatic tissue, especially in lymph nodes, are described. In particular the opportunity of immunohistochemical detection of macrophages and lymphocytes are discussed. A list of detectable lymph nodes of cats is given.

3. In this study lymph nodes of 40 cats infected with FIP and those of 10 cats infected with other diseases have been examined. The animals came from the dissected animals of the Department for Veterinary Pathology of the Justus-Liebig-University of Giessen. Moreover slights of lymphatic tissue including mesenterial lymph nodes of SPF (specific-pathogene-free) cats were used to establish an evaluation system. The material came from the Department of Veterinary Pathology, University of Glasgow, Vererinary School, Glasgow, GB. The tissue was examined histologically in the HE-staining and immunohistologically.

4. Specific changes in lymph nodes were detectable by morphological criteria together with immunohistochemical tests on FCoV (feline coronavirus) antigen. All 27 lymph nodes regularly present in cats could generally show FIP-lesions. The frequency of infection is different, depending on the lymph node.

5. The composition of cells in the focus of inflammation was comparable in lymph nodes and other organs and tissues. In lymph nodes accumulations of mononuclear cells appeared. They could be identified as early granulomas by immunohistochemistry. Necrosis occurred and, later on, an mild infiltration with neutrophilic granulocytes was detected.

6. FIP-specific changes occurred as a focus in paracortex, in follicle or subcapsular sinus or spread diffusely. Lymph nodes in the abdominal or thoracic cavity were affected more frequently than those in the periphery of the body. The distribution of FIP changes in single lymph nodes or at large could depend on several factors. Haematogeneous and lymphogeneous spread as well as the progression of inflammation from surrounding tissue are discussed as potential source.

7. In addition to FIP-specific lesions, other changes took place in lymph nodes. In general, a lymphocyte depletion could be observed both in B-cell and in T-cell areas. Therefore an adequate reaction of the immune system was no longer possible.

8. 78% of the lymph nodes of cats infected with FIP showed a sinus histiocytosis. By immunohistology an increased expression of CD18 could be observed on the surface of the histiocytes in the sinus, but no myeloid/histiocyte antigene was expressed. It could be deduced that local activated macrophages cause the sinus histiocytosis. Simultaneously to the sinus histiocytosis a significantly increased transcription of IL-1 β could be shown, probably generated by these activated macrophages (de Waal-Malefyt et al., 1991). The increased production of IL-1 β might contribute to diverse FIP changes, for example to the intermittent fever or systemic changes like generalised activation of the vascular endothelium (Dinarelo, 1994; Kipar et al., 2004).

9. FCoV antibodies in plasma cells were detectable both in lymph nodes of cats infected with FIP and in cats of the control group. This revealed the systemic distribution of a FCoV infection, which results in the FCoV-specific immune response. Moreover, it became clear that this did not happen in relation to the development of FIP.

10. As a main characteristic of FIP, granulomatous to necrotising phlebitis and periphlebitis is generally described in literature, but in this study it could only be found in 17,5% of the lymph nodes. Possible reasons are discussed in this paper.

11. 60% of the cats infected with FIP showed an erythrophagia in their lymph nodes without a visible bleeding in the tributary area. The possible pathogenesis and the significance for the occurrence of an anaemia are evaluated theoretically.

7 Literaturverzeichnis

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

Abbas, A.K., Lichtman, A.H. und Pober, J.S. (2000b). Cells and tissues of the immune system. In: Cellular and molecular immunology, 4th Edit., A.K. Abbas, A.H. Lichtman and J.S. Pober, Eds., W.B. Saunders Company, Philadelphia, S. 17-38.

Abbas, A.K., Lichtman, A.H. und Pober, J.S. (2000c). B cell activation and antibody production. In: Cellular and molecular immunology, 4th Edit., A.K. Abbas, A.H. Lichtman and J.S. Pober, Eds., W.B. Saunders Company, Philadelphia, S. 182-207.

Abbas, A.K., Lichtman, A.H. und Pober, J.S. (2000d). Effector mechanisms of cell-mediated immunity. In: Cellular and molecular immunology, 4th Edit., A.K. Abbas, A.H. Lichtman and J.S. Pober, Eds., W.B. Saunders Company, Philadelphia, S. 291-308.

Abbas, A.K., Lichtman, A.H. und Pober, J.S. (2000e). Antigen receptors and accessory molecules of T-lymphocytes. In: Cellular and molecular immunology, 4th Edit., A.K. Abbas, A.H. Lichtman and J.S. Pober, Eds., W.B. Saunders Company, Philadelphia, S. 102-121.

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

Addie, D.D., Toth, S., Herrewgh, A. und Jarrett, O. (1996). Feline coronavirus in the intestinal contents of cats with feline infectious peritonitis. *Vet. Res.* 139: 522-523.

Addie, D.D. und Jarrett, O. (1998). Feline coronavirus infection. In: Infectious diseases of the dog and cat, 2nd Edit., Greene, C.E., Ed., W.B. Saunders Company, Philadelphia, S. 58-69.

Addie, D.D., Dennis, J.M., Toth, S., Callanan, J.J., Reid, S. und 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. und Jarrett, O. (2001). Use of a reverse-transcriptase polymerase chain reaction for monitoring the shedding of feline coronavirus by healthy cats. *Vet. Rec.* 148: 649-653.

Aglietta, M.; Pasquino, P.; Sanavio, F., Stacchini, A., Severino, A., Fubini, L., Morelli, S., Vota, C., Monteverde, A. und Piacibello, W. (1993). Granulocyte-macrophage colony stimulating factor and interleukin 3: Target cells and kinetics of response in vivo. *Stem Cells* 11: 83-87.

August, J.R. (1984). Proposed pathogenesis of FIP. *Small Anim. Prac.* 14: 972-976.

August, J.R. (1989). Coronavirus infections in cats: an internist's perspective. Proceedings of a Symposium held January 16, 1989, at the Eastern States Veterinary Conference Orlando, Florida: 4-13.

Banks, W.J. (1993). Lymphatic system and immunity. In: Applied veterinary histology, 3th Edit., W.J. Banks, Ed., Mosby year book. St. Louis, Baltimore, Boston, Chicago, London, Philadelphia, Sydney, Toronto.

Barlough, J.E. und Weiss, R.C. (1983). Feline infectious peritonitis. *Current Vet. Th.* 8: 1186-1193.

Batten, P., Yacoub, M.H. und Rose, M.L. (1996). Effect of human cytokines (IFN-gamma, TNF-alpha, IL-1 beta, IL-4) on porcine endothelial cells: induction of MHC and adhesion molecules and functional significance of these changes. *Immunology* 87: 127-133.

Beebe, A.M., Dua, N., Faith, T.G., Moore, P.F., Pedersen, N.C. und Dandekar, S. (1994). Primary stage of feline immunodeficiency virus infection: viral dissemination and cellular targets. *J. Virol.* 68, 3080-3091.

Bonaduce, A. (1942). Sulla pleurite infettiva de gatto, *Nuova Vet.* 21: 32-36.

Boudreaux, M. K., Weiss, R. C., Cox, N. und Spano, J. S. (1989). Evaluation of antithrombin-III activity as a coindicator of disseminated intravascular coagulation in cats with induced feline infectious peritonitis virus infection. *Am. J. Vet. Res.* 50: 1910-1913.

Brandt, S.J., Peters, W.P., Atwater, S.K., Kurtzberg, J., Borowitz, M.J., Jones; R.B., Shpall, E.J., Bast, R.C.Jr., Gilbert, C.J. und Oette, D.H. (1988). Effect of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on hematopoietic reconstitution after high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation. *N. Engl. J. Med.* 318: 869-876.

Brandtzaeg, P. (1988a). Immunohistochemical identification of macrophages and various dendritic cells in paraffin-embedded biopsy material. *APM/S2 Suppl.*: 136-159.

Brandtzaeg, P., Jones, D.B., Flavell, D.J. und Fagerhol, M.K. (1988b). Mac 387 antibody and detection of formalin resistant myelomonocytic L1 antigen. *J. Clin. Pathol.* 41: 963-970.

Brandtzaeg, P., Dale, I. und Gabrielsen, T.O. (1992). The leucocyte protein L1 (calprotectin): usefulness as an immunohistochemical marker antigen and putative biological function. *Histopathologie* 21: 191-196.

Burdin, N., van Kooten, C., Galibert, L., Abrams, J.S., Wijdenes, J., Banchereau, J. und Rousset, F. (1995). Endogenous IL-6 and IL-10 contribute to the differentiation of CD40-activated human B lymphocytes. *J. Immunol.* 154: 2533-2544.

Christianson, K.K., Ingersoll, J.D., Landon, R.M., Pfeiffer, N.E. und Gerber, J.D. (1989). Characterization of a temperature sensitive feline infectious peritonitis coronavirus. *Arch. Virol.* 109: 185-196.

Clark, S.C. und Kamen, R. (1987). The human hematopoietic colony-stimulating factors. *Science* 236: 1229-1237.

Coffman R.L. und Weissman I.L. (1981). B220: a B cell-specific member of the T200 glycoprotein family. *Nature* 289:681-683.

Corapi, W.V., Olsen, C. W. und Scott, F. W. (1992). Monoclonal antibody analysis of neutralization and antibody-dependent enhancement of feline infectious peritonitis virus. *J. Virol.* 11: 6695-6705.

Dale, I., Fagerhol, M.K. und Naesgard, I. (1983). Purification and partial characterization of highly immunogenic human leukocyte protein, the L1 antigen. *Eur. J. Biochem.* 134:1-6.

de Haan, C.A., Vennema, H. und Rottier, J. (2000). Assembly of the coronavirus envelope: homotypic interactions between the M proteins. *J. Virol.* 74: 4967-4978.

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

Delmas, B., Gelfi, J.L., Haridon, R., et al. (1992). Aminopeptidase N is a major receptor for the entero-pathogenic coronavirus TGEV. *Nature* 357: 417-420.

de Waal Malefyt, R., Haanen, J., Spits, H., Roncarolo, M. G., te Velde, A., Figdor, C., Johnson, K., Kastelein, R., Yssel, H. und de Vries, J. E. (1991). Interleukin 10 (IL-10) and viral IL-10 strongly reduce antigen-specific human T cell proliferation by diminishing the antigen-presenting capacity of monocytes via downregulation of class II major histocompatibility complex expression. *J. Exp. Med.* 174: 915-924.

Dijkstra et al. (1985): The heterogeneity of mononuclear phagocytes in lymphoid organs: distinct macrophage subpopulations in rat recognized by monoclonal antibodies ED1, ED2, and ED3. *Immunology* 54: 589-599.

Dinarello, C. A. (1994). The biological properties of interleukin-1. *Eur. Cytokine Netw.* 5: 517-531.

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

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

Feldmann, B.H. und Jortner, B.S. (1964). Clinico-pathologic conference. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 144: 1409-1418.

Feldmann, B.F. (1974). Feline infectious peritonitis: a case report of a variant form. *Feline Pract.* 4: 32-36.

Feldman, M. (1995). Zellkooperation bei der Antikörperantwort. In: *Kurzes Lehrbuch der Immunologie*, 3. Auflage, Roitt, I.M., Brostoff, J., Male, D.K., Eds., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, S. 89-103.

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

Fernandez-Segura, E., Garcia, J.M. und Campos, A. (1996). Topographic distribution of CD18 integrin on human neutrophils as related to shape changes and movement induced by chemotactic peptide and phorbol esters. *Cell. Immunol.* 171:120-125.

Flavell, D.J., Jones, D.B., und Wright, D.H. (1987). Identification of tissue histiocytes on paraffin sections by a new monoclonal antibody. *J. Histochem. Cytochem.* 35:1219-1226.

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

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

Ford, W.L. und Smith, M.E. (1982). Experimental approaches to lymphocyte traffic: pitfalls of the tracer sample method. *Adv. Exp. Med. Biol.* 149: 139-45.

Fossum, S. (1980). The architecture of rat lymph nodes. II. Lymph node compartments. *Scand. J. Immunol.* 12: 411-20.

Fossum S. (1984). Characterization of Ia⁺ non-lymphoid cells in peripheral lymph congenitally athymic nude rats. *Scand. J. Immunol.* 19: 49-61.

Fossum, S. und Ford, W.L. (1985). The organization of cell populations within lymph nodes: their origin, life history and functional relationships. *Histopathology* 9: 469-99.

Freyer D.R., Morganroth M.L., Rogers C.E., Arnaout M.A. und Todd R.F. (1988). Modulation of surface CD11/CD18 glycoproteins (Mo1, LFA-1, p150,95) by human mononuclear phagocytes. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 46: 272-283.

Friess, A.E. und Schlüns, J. (1990). Das Immunsystem und die Organe der Abwehr. In: Mosimann, W., Kohler, T. (Hrsg.). *Zytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie der Haussäugetiere*. Verlag Paul Parey. Berlin, Hamburg.

van Furth, R. (1982). Current view on the mononuclear phagocyte system. *Immunobiol.* 161: 178-185.

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

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

Grazia Cappiello, M., Sutterwala, F.S., Trinchieri, G., Mosser, D.M. und Ma, X. (2001). Suppression of IL-12 transcription in macrophages following Fc gamma receptor ligation. *J. Immunol.* 166: 4498-4506.

Griffiths, G. und Rottier, P.J.M. (1992). Cell biology of viruses that assemble along the biosynthetic pathway. *Semin. Cell. Biol.* 3: 367-381.

Haagmans, B.T., 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. und Hurvitz, A.I. (1971). Feline infectious peritonitis: experimental studies. *J. Am. Vet. Med. Ass.* 158: 994-1002.

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

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

Hayashi, T., Goto, N., Takahashi, R. und Fujiwara, K. (1977). Systemic vascular lesions in feline infectious peritonitis. *Jpn. J. Vet. Sci.* 39: 365-377.

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

Hayashi, T., Ishida, T. und Fujiwara, K. (1982a). Glomerulonephritis associated with feline infectious peritonitis. *Jpn. J. Vet. Sci.* 44: 909-916.

Hayashi, T., Watabe, Y., Nakayama, H. und Fujiwara, K., (1982b): Enteritis due to feline infectious peritonitis virus. *Jpn. J. Vet. Sci.* 44: 97-106.

Hayashi, T., Sasahi, N., Ami, Y. und Fujiwara, K. (1983). Role of thymus-dependent lymphocytes and antibodies in feline infectious peritonitis after oral infection. *Nippon Jigaku Zasshi* 45: 759-766.

Hegyí, A. und 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.

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

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

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

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

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

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

Hök, Kristina (1989). Demonstration of feline infectious peritonitis virus in conjunctival epithelial cells from cats. *APMIS* 97: 820-824.

Hohdatsu, T., Okada, S. und Koyama, H. (1991). Characterization of monoclonal antibodies against feline infectious peritonitis virus type II and relationship between feline, porcine, and canine coronaviruses. *Arch. Virol.* 117: 85-95.

Holmberg, C.A. und Gribble, D.H. (1973). Feline infectious peritonitis: Diagnostic gross and microscopic lesions. *Feline Pract.* 3: 11-14.

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

Holzworth, J. (1963). Some important disorders of cats. *Cornell Vet.* 53: 157-160.

Horton, M.A., Fowler, P., Simpson, A. und Onions, D. (1988). Monoclonal antibodies to human antigens recognise feline myeloid cells. *Vet. Immunol. Immunopathol.*: 213-217.

Horzinek, M.C., Ederveen, J., Egberink, H., Jacobse-Geels, H.E., Niewold und T. Prins, J. (1986). Virion polypeptide specificity of immune complexes and antibodies in cats inoculated with feline infectious peritonitis virus. *Am. J. Vet. Res.* 47: 754-61.

Hoshino, Y. und 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: 672-81.

Hoskins, J.D. (1991). Coronavirus infection in cats. *Comp. Cont. Educ. Pract. Vet.* 13: 567-586.

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

Hsu, S.M., Raine, L. und Fanger, H. (1981). Use of avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase techniques: a comparison between ABC and unlabeled antibody (PAP) procedures. *J. Histochem. Cytochem.* 29: 577-580.

Hsu, S.M. und Jaffe, E.S. (1984). Phenotypic expression of B-lymphocytes. 2. Immunoglobulin expression of germinal center cells. *Am. J. Pathol.* 114: 396-402.

Ioachim, H.L. (1994). Lymphadenopathies. In: *Lymph node pathology*, 2nd Edit., H.L. Ioachim, Ed., J.B. Lippincott Company, Philadelphia, USA, S. 165-177.

Issekutz, T.B. (1995). In vivo blood monocyte migration to acute inflammatory reactions, IL-1 alpha, TNF-alpha, IFN-gamma, and C5a utilizes LFA-1, Mac-1, and VLA-4. The relative importance of each integrin. *J. Immunol.* 154: 6533-6540.

Jacobse-Geels, H.E.L., Daha, M.R. und 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.L., Daha, M.R. und 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.

Jones, D.H., Anderson, D.C., Burr, B.L., Rudloff, H.E., Smith, C.W., Krater, S.S. und Schmalstieg, F.C. (1988). Quantitation of intracellular Mac-1 (CD11b/CD18) pools in human neutrophils. *J. Leukoc. Biol.* 44: 535-544.

Kamps, A.W., Hendriks, D., Smit, J.W. und Vellenga, E. (1999). Role of macrophage colony-stimulating factor in the differentiation and expansion of monocytes and dendritic cells from CD34+ progenitor cells. *Med. Oncol.* 16: 46-52.

Kansas, G.S., Muirhead, M.J. und Dailey, M.O. (1990). Expression of the CD11/CD18, leukocyte adhesion molecule 1, and CD44 adhesion molecules during normal myeloid and erythroid differentiation in humans. *Blood* 76: 2483-2492.

Kennedy, M.A., Breneman, K., Millsaps, R.K., Black, J. und Potgieter, L.N.D. (1998). Correlation of genomic detection of feline coronavirus with various diagnostic assays for feline infectious peritonitis. *Vet. Diagn. Invest.* 10: 93-97.

Kerst, J.M., Slaper-Cortenbach, I.C., van der Schoot, C.E., Hooibrink, B., von dem Borne, A.E. und an Oers, R.H. (1993). Interleukin-6 is a survival factor for committed myeloid progenitor cells. *Exp. Haematol.* 21: 1550-1557.

Khansari, N. und Fuldenberg H. H. (1983). Phagocytosis of senescent erythrocytes by autologous monocytes: requirement of membrane-specific autologous IgG for immune elimination of aging red blood cells. *Cell. Immunolog.* 78: 114-121.

Kim, J. und Feldman, R.A. (2002). Activated Fes protein tyrosine kinase induces terminal macrophage differentiation of myeloid progenitors (U937 cells) and activation of the transcription factor PU.1. *Mol. Cell. Biol.* 22: 1903-1918.

Kipar, A., Kremendahl, J., Addie, D.D., Leukert, W., Grant, C.K. und Reinacher, M. (1998a). Fatal enteritis associated with coronavirus infection in cats. *J. Comp. Pathol.* 119: 1-14.

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

Kipar, A., Baumgärtner, W, Vogl, C., Gaedke, K. und Wellman, M. (1998c). Immunohistochemical characterization of inflammatory cells in brain of dogs with granulomatous encephalitis. *Vet. Pathol.* 35: 43-52.

Kipar, A., Koehler, K., Bellmann, S. und Reinacher, M. (1999a): Feline infectious peritonitis presenting as a tumour in the abdominal cavity. *Vet. Rec.* 144: 118-122.

Kipar, A., Bellman, S., Gunn-Moore, D. A., Leukert, A., Köhler, K., Menger, S. und Reinacher, M. (1999b). 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., Köhler, K., Leukert, W. und Reinacher, M. (2001). Evaluation of lymphatic tissue activity in cats with spontaneous feline infectious peritonitis. *J. Comp. Pathol.* 125: 182-191.

Kipar, A. (2002). Zur Pathogenese der Felinen Infektiösen Peritonitis. *Vet. Med. Habil. Gießen.*

Kipar, A., May, H., Menger, S., Weber, M., Leukert, W. und Reinacher, M. (2004). Morphological features and development of granulomatous vasculitis in feline infectious peritonitis. *Vet. Pathol.* (im Druck).

Kiss, I., Kecskemeti, S., Tanyi, J., Klingeborn, B. und Belak, S. (2000). Prevalence and genetic pattern of feline coronaviruses in urban cat populations. *Vet. J.* 159: 64-70.

Klumpermann, J., Locker, J.K., Meier, A., et al. (1994). Coronavirus M proteins accumulate in the Golgi complex beyond the site of virion budding. *J. Virol.* 68: 6523-6534.

Kornegay, J.N. (1978). Feline infectious peritonitis: The central nervous system form. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 14: 580-584.

Lai, M.M.C. und Cavanagh, D. (1997). The molecular biology of coronaviruses. In: *Advances in virus research*, K. Maramorosch, F.A. Murphy, A. Shatkin, Eds., New York, Academic Press. 1-100.

Lai, M.M.C. und Holmes, (2001). Coronaviridae: The viruses and their replication, In: *Fields Virology*, 4th Edit., D.M. Knipe, P.M. Howley, Eds., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, S. 1163-1185.

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

Li, X.C., Miyasaka, M. und Issekutz, T.B. (1998). Blood monocyte migration to acute lung inflammation involves both CD11/CD18 and very late activation antigen-4-dependent and independent pathways. *J. Immunol.* 161: 6258-6264.

Liu, Y. J., Johnson, G.D., Gordon, J. und MacLennan, I.C.M. (1992). Germinal centres in T-cell-dependent antibody responses. *Immunol. Today* 13: 17-21.

Loeffler, D.G., Ott, R.L., Evermann, J.R., et al. (1978). The incidence of naturally occurring antibodies against feline infectious peritonitis in selected cat populations. *Feline Pract.* 8: 43-45.

Lydyard, P. und Grossi, C. (1993). The lymphoid system. In: *Immunology*, 3th Edit., Roitt, I., Brostoff, J., Male, D., Eds., Mosby year book, St. Louis, Baltimore, Boston, Chicago, London, Philadelphia, Sydney, Toronto.

Meerschaert, J. und Furie, MB. (1994). Monocytes use either CD11/CD18 or VLA-4 to migrate across human endothelium in vitro. *J. Immunol.* 152: 1915-1926.

Meli, M., Kipar, A., Müller, C., Jenal, K., Gönczi, E.-E., Borel, N., Gunn-Moore, D., Chalmers, S., Lin, F., Reinacher, M. und 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. Fel. Med. Surg.* 6: 69-81.

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

Montali, R. J. und Strandberg, J. D. (1972). Extraperitoneal lesions in feline infectious peritonitis. *Vet. Pathol.* 9: 109-121.

Monteith, C.E., Chelack, B., Davis, W. und Haines, D.M. (1996). Identification of monoclonal antibodies for immunohistochemical staining of feline B lymphocytes in frozen and formalin-fixed paraffin-embedded tissues. *Can. J. Vet. Res.* 60: 193-198.

Moore, P.F., Rossitto, P.V. und Danilenko, D.M. (1990). Canine leukocyte integrins: characterization of a CD18 homologue. *Tissue Antigens* 36: 211-220.

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

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

Neu, H. und Pfeiffer, E.G. (1985). FIP (Feline infektiöse Peritonitis): Klinische Frühsymptome und vorausgegangene Belastungen. *Kleintierpraxis* 30: 277-332.

Nieuwenhuis und Ford (1976). Comparative migration of B and T lymphocytes in the rat spleen and lymph nodes. *Cell. Immunol.* 23: 245-267.

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

Orikasa, M., Kawase, T. und Suzuki, A. (1993). Induction of macrophagic and granulocytic differentiation of murine bone marrow progenitor cells by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Calcif. Tissue Int.* 53: 193-200.

Osterhaus, A. D. M. E., Horzinek, D. J. und Reynolds, D. J. (1977).

Seroepidemiology of feline infectious peritonitis using transmissible gastroenteritis antigen. *J. Vet. Med. B.* 24: 835-841.

Paltrinieri, S., Parodi, M.C., Cammarata, G. und Mambretti, M. (1998). Type-IV hypersensitivity in the pathogenesis of FIPV-induced lesions. *J. Vet. Med. B* 45: 151-159.

Pedersen, N.C. (1976). Serological studies of naturally occurring feline infectious peritonitis. *Am. J. Vet. Res.* 37: 1449-1453.

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

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

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

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

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

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

Pedersen, N.C. (1987). Coronavirus diseases (coronavirus enteritis, feline infectious peritonitis). In: *Diseases of the cat*, Holzworth, Ed., W.B. Saunders Company, Philadelphia.

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

Petit-Bertron, A.F., Fitting, C., Cavaillon, J.M. und Adib-Conquy, M. (2003). Adherence influences monocyte responsiveness to interleukin-10. *J. Leukoc. Biol.* 73: 145-154.

Pfeiffer, N.E. (1991). Prospects and problems of coronaviral serology. *Proc. Symp. New Perspectives on Prevention of Feline Infectious Peritonitis*, 30-34.

Pistoia, V. und Corcione, A. (1995). Relationship between B-cell cytokine production in secondary lymphoid follicles and apoptosis of germinal center B lymphocytes. *Stem. Cell.* 13: 487-500.

Poland, A., Vennema, H., Foley, J. und Pedersen, N. (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.

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

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

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

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

Rohrbach, B.W., Legendre, A.M., Baldwin, C.A., Lein, D.H., Reed, W.M. und Wilson, R.B. (2001). Epidemiology of feline infectious peritonitis among cats examined at veterinary medical teaching hospitals. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 218: 1111-1115.

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

Rugtveit, J., Scott, H., Halstensen, B., Norstein, J. und Brandtzaeg, P. (1996). Expression of the L1 antigen (calprotectin) by tissue macrophages reflects recent recruitment from peripheral blood rather than upregulation of local synthesis: implications for rejection diagnosis in formalin-fixed kidney specimens. *J. Pathol.* 180: 194-199.

Sallerfors, B. und Olofsson, T. (1992). Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) secretion by adherent monocytes measured by quantitative immunoassays. *Eur. J. Haematol.* 49: 199-207.

Schneider-Schaulis, J. (2000): Cellular receptors for viruses: links to tropism and pathogenesis. *J. Gen. Virol.* 81: 1413-1429.

Schroo, S. (1994). Kompetitiver ELISA zum Nachweis von löslichen Immunkomplexen in Serum und Exsudaten FIP-verdächtiger Katzen. *Vet. Med. Diss., Gießen.*

Schmidt, V. (1998). Reihe FIP: Typische Augenbefunde, *Kleintier Konkret* 2: 21-22.

Shipp, M.A. und Look, A.T. (1993). Hematopoietic differentiation antigens that are membrane-associated enzymes: cutting is the key! *Blood* 82: 1052-1070.

Siddel, St., Wege, H. und ter Meulen, V. (1982). The structure and replication of coronaviruses. *Microbiol. Immunol.* 99: 131-157.

Slauson, D.O. und Finn, J.P. (1972). Meningoencephalitis and panophthalmitis in feline infectious peritonitis. *J. Am. Vet. Assoc.* 160: 729-734.

Snijder, E.J., Bredenbeek, P.J., Dobbe, J.C., Thiel, V., Ziebuhr, J., Poon, L.L., Guan, Y., Rozanov, M., Spaan, W.J. und Gorbaleny, A.F. (2003). Unique and conserved features of genome and proteome of SARS coronaviruses, an early split-off from the coronaviruses group 2 lineage. *J. Mol. Biol.* 331: 991-1004.

Sparkes, A.H., Gruffydd-Jones, T.J., Howard, P.E. und Harbour, D.A. (1992). Coronavirus serology in healthy pedigree cats. *Vet. Rec.* 131: 202-203.

Springer, T.A. (1994). Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm. *Cell* 76: 301-314.

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

Stoddart, M.E., Gaskell, R.M., Harbour, D.A. und Gaskell, C.J. (1988). Virus shedding and immune response in cats inoculated with cell culture-adapted feline infectious peritonitis virus. *Vet. Microbiol.* 16: 145-158.

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

Tammer, R., Evensen O., Lutz, H. und Reinacher M. (1995). Immunohistological demonstration of feline infectious peritonitis virus antigen in paraffin-embedded tissues using feline ascites or murine monoclonal antibodies. *Vet. Immunopathol.* 49: 177-82.

Thorbecke, G.J., Amin, A.R. und Tsiagbe, V.K. (1994). Biology of germinal centers in lymphoid tissue. *FASEB J.* 8: 832-840.

Vennema, H., Heijnen, L., Zijderveld, A. (1990). Intracellular transport of recombinant coronavirus spike proteins: Implications for virus assembly. *J. Virol.* 64: 339-346.

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

Vennema, H., Godeke, G.J., Rossen, J.W.A. (1996). Nucleocapsid-independent assembly of coronavirus-like particles by co-expression of viral envelope protein genes. *EMBO J.* 15: 2020-2028.

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

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

Vollmerhaus, B. (1996). Lymphatisches System. In: *Lehrbuch der Anatomie der Haustiere*, 2. Auflage, R. Nickel, A. Schummer, E. Seiferle; Hrsg., Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg, S. 276-450.

Ward, B.C. und Pederson, N. (1969). Infectious peritonitis in cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 154: 26-35.

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

Weber, C. und Springer, T.A. (1998). Interaction of very late antigen-4 with VCAM-1 supports transendothelial chemotaxis of monocytes by facilitating lateral migration. *J. Immunol.* 161: 6825-6834.

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

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

Weiss, R.C. und Scott, F.W. (1981a). Pathogenesis of feline infectious peritonitis: Nature and development of viremia. Am. J. Vet. Res. 42: 382-390.

Weiss, R.C. und Scott, F.W. (1981b). Pathogenesis of feline infectious peritonitis: Pathologic changes and immunofluorescence. Am. J. Vet. Res. 42: 2036-2048.

Weiss, R.C. und Scott, F.W. (1981c). Antibody-mediated enhancement of disease in feline infectious peritonitis: comparisons with Dengue hemorrhagic fever. Comp. Immun. Microbiol. Infect. Dis. 4: 175-189.

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

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

Wolf, A. (1997). Feline infectious peritonitis, Part I, Feline Pract. 25: 26-29.

Wolfe, L.G. und Griesemer, R.A. (1966). Feline infectious peritonitis. Pathol. Vet. 3: 255-270.

Wolfe, L.G. und Griesemer, R.A. (1971). Feline infectious peritonitis: review of gross and histopathologic lesions. JAVMA 158: 987-993.

Yoshida, M., Kajii, E. und Kitagawa, S. (1989). Macrophages and erythrocytes. *Rinsko Ketsueki* 30: 1244-1247.

Yu, X., Bi, W., Weiss S.R. und Leibowitz, J.L. (1994). Mouse hepatitis virus gene 5b protein is a new virion envelope protein. *Virology* 202: 1018-1023.

Zwadlo, G., Bruggen, J., Gerhards, G., Schlegel, R. und Sorg, C. (1988). Two calcium-binding proteins associated with specific stages of myeloid cell differentiation are expressed by subsets of macrophages in inflammatory tissues. *Clin. Exp. Immunol.* 72: 510-515.

Zook, B.C., King, N.W., Robison, R.L. und McCombs, H.L. (1968). Ultrastructural evidence for the viral etiology of feline infectious peritonitis. *Pathol. Vet.* 5: 91-95.

8 Abbildungen

Abbildung 8.1: Granulomatöse Lymphadenitis, HE, 20x, Detailvergrößerung:
Makrophagen aus dem Zentrum des Granuloms

Abbildung 8.2: Granulomatös-nekrotisierende Lymphadenitis, Granulom mit zentraler
Nekrose, HE, 40x

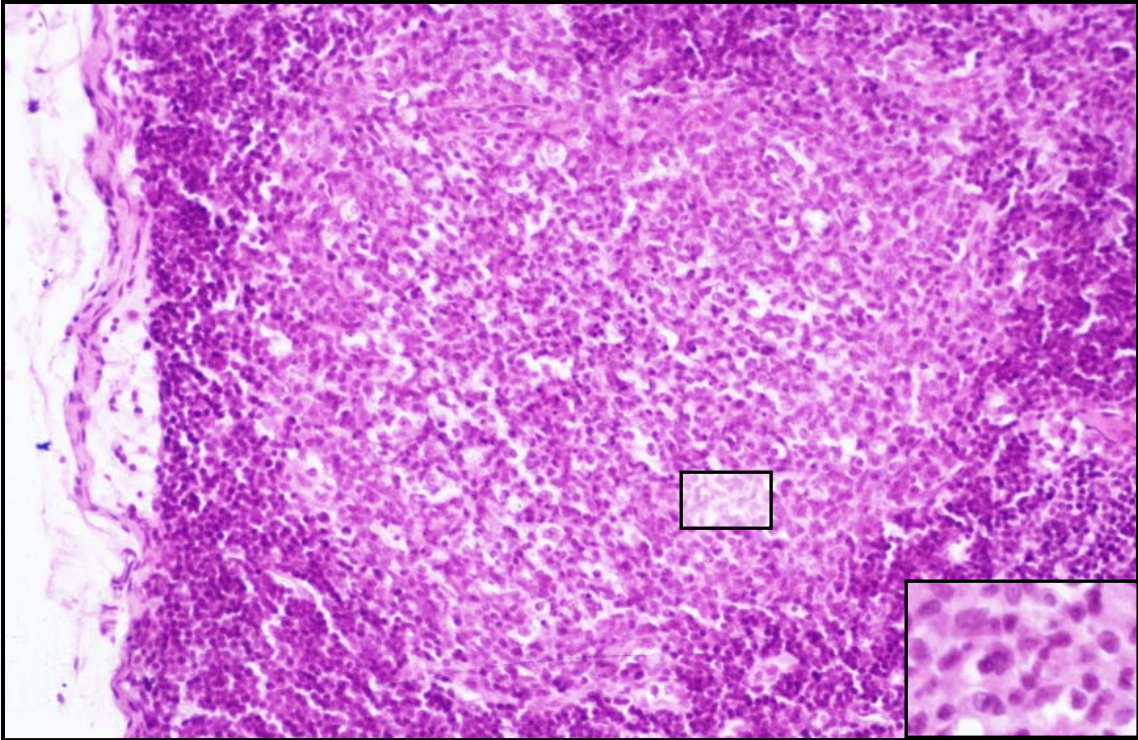


Abbildung 8.1

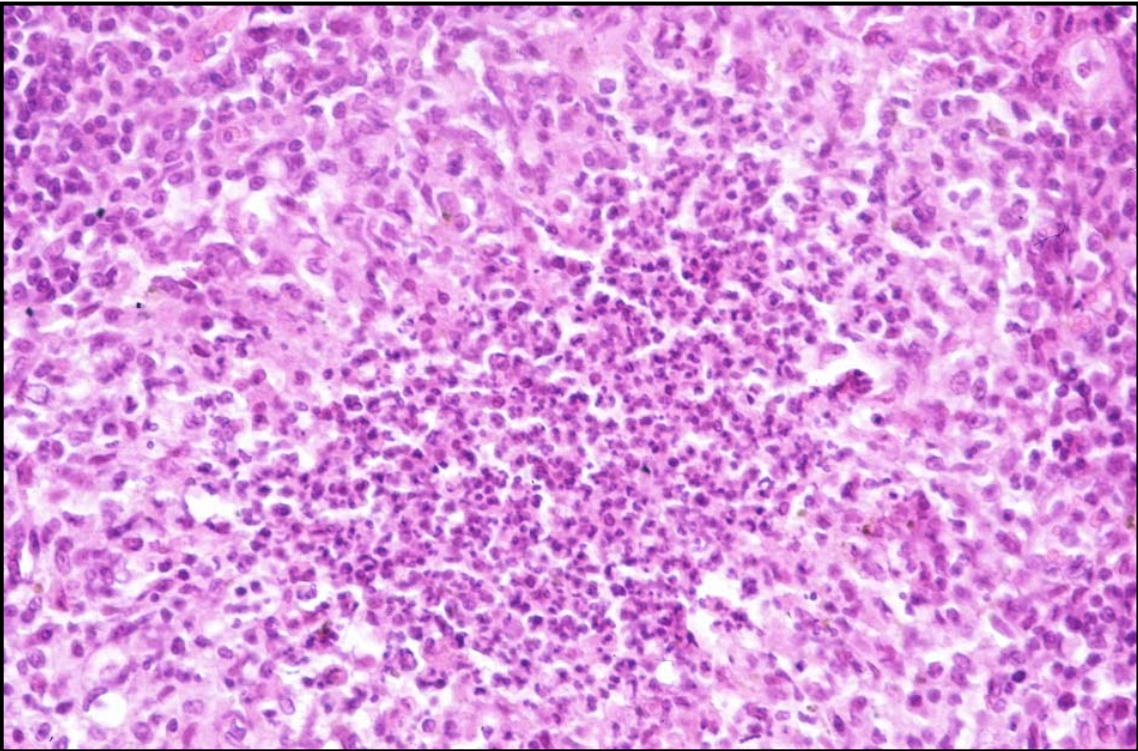
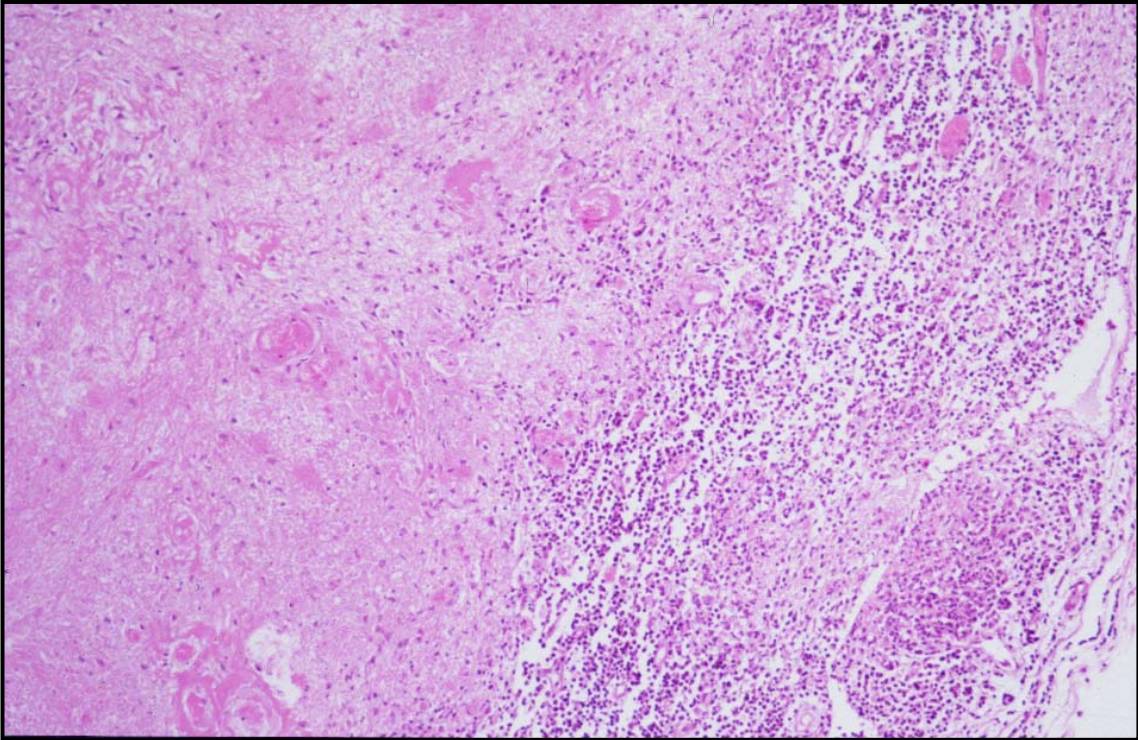


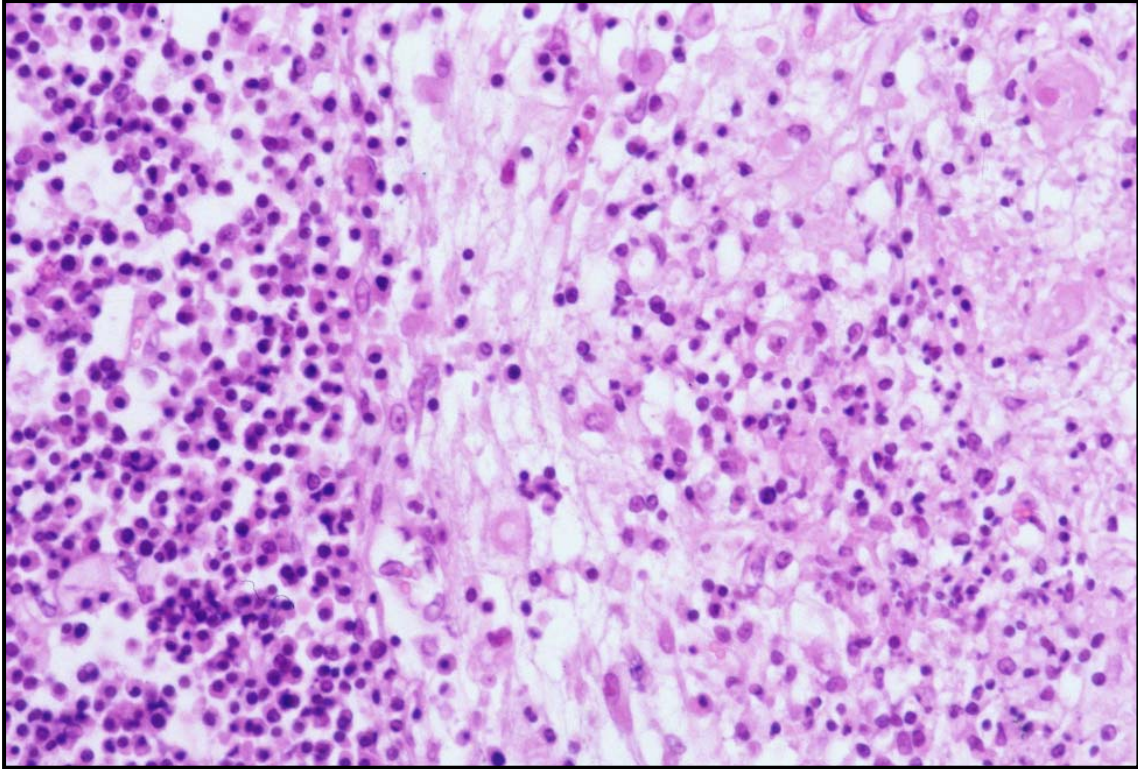
Abbildung 8.2

Abbildung 8.3: Nekrotisierende Lymphadenitis, links im Bild nekrotischer Bereich, rechts im Bild Reste der Lymphknotenstruktur erkennbar, HE, 10x

Abbildung 8.4: Granulomatös-nekrotisierende Perilymphadenitis, links im Bild Kortex des Lymphknotens, in der Mitte des Bildes verbreiterte Kapsel mit anschließendem perilymphatischen Gewebe, HE, 40x



Abbildungung 8.3



Abbildungung 8.4

Abbildung 8.5: Granulomatöse Vaskulitis und Perivaskulitis, in der Bildmitte die betroffene Vene (dicker Pfeil), die Gefäßwand der Arterie (dünner Pfeil) ist nicht in die Entzündung mit einbezogen, HE, 40x

Abbildung 8.6: Granulomatöse Vaskulitis und Perivaskulitis, immunhistologischer Nachweis von FCoV-Antigen in Makrophagen, der Pfeil zeigt einen positiven Makrophagen, Nomarski Interferenz-Kontrast, 40x

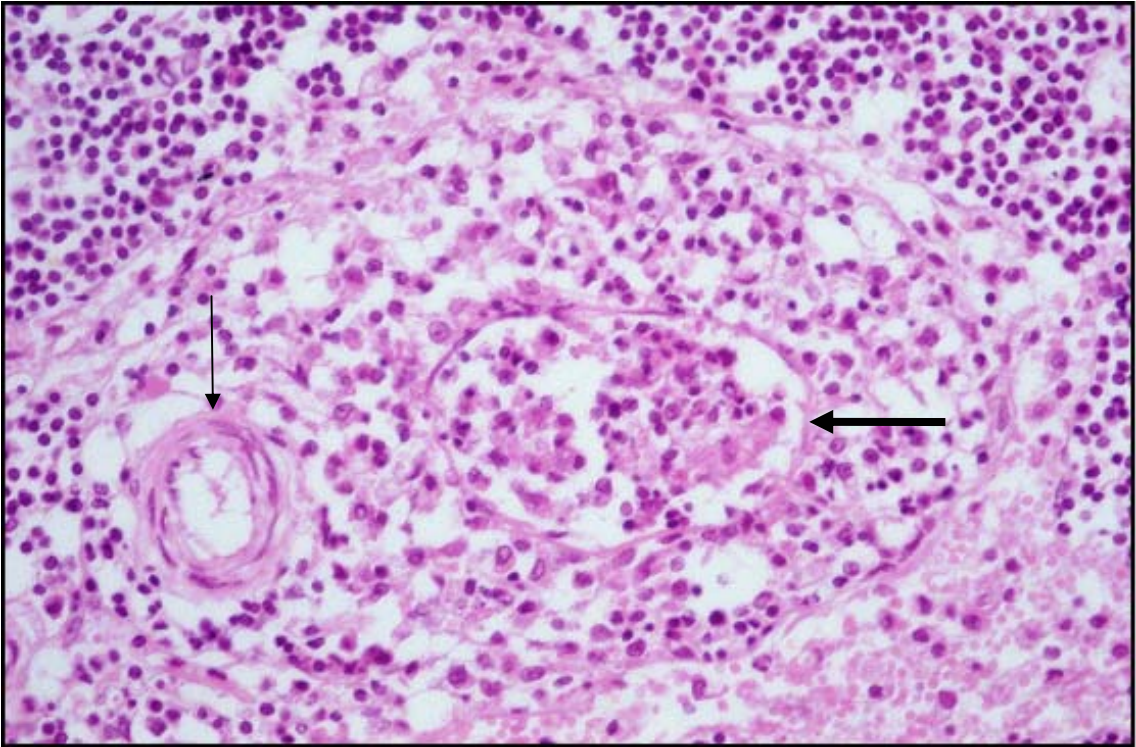


Abbildung 8.5

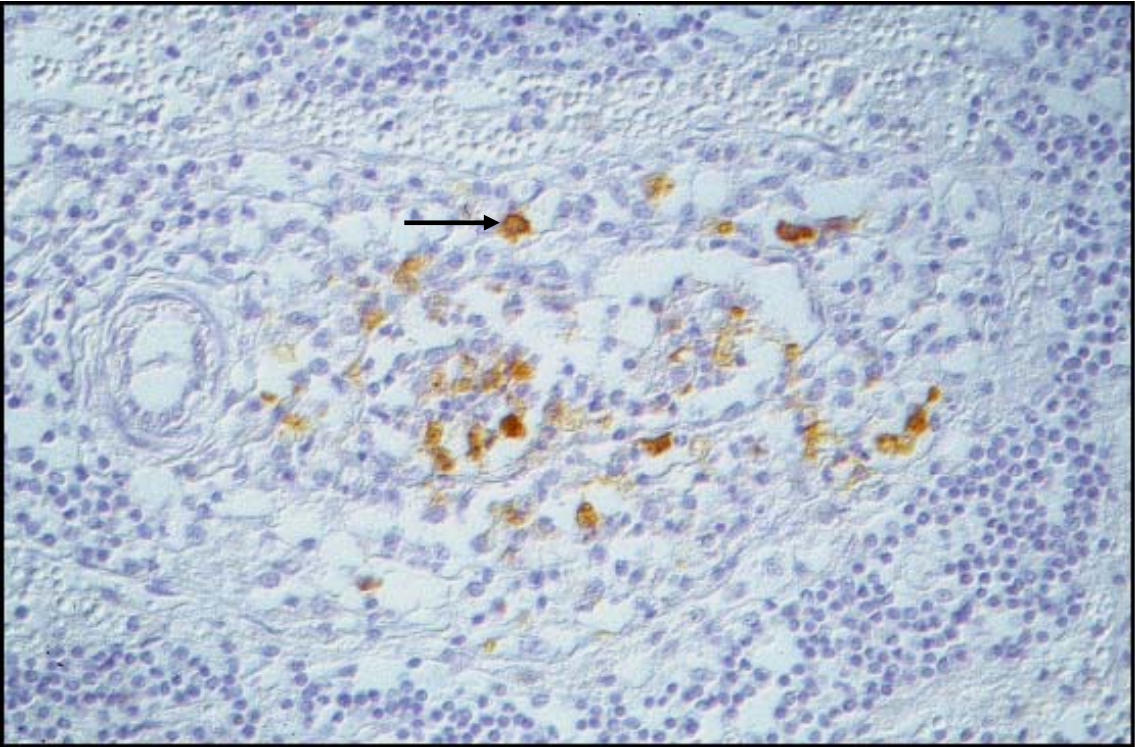


Abbildung 8.6

Abbildung 8.7: Lymphfollikel einer SPF-Katze, immunhistologischer Nachweis von CD45R in B-Lymphozyten, Nomarski Interferenz-Kontrast, 20x

Abbildung 8.8: Lymphfollikel einer FIP-Katze, immunhistologischer Nachweis von CD45R in B-Lymphozyten, Nomarski Interferenz-Kontrast, 20x

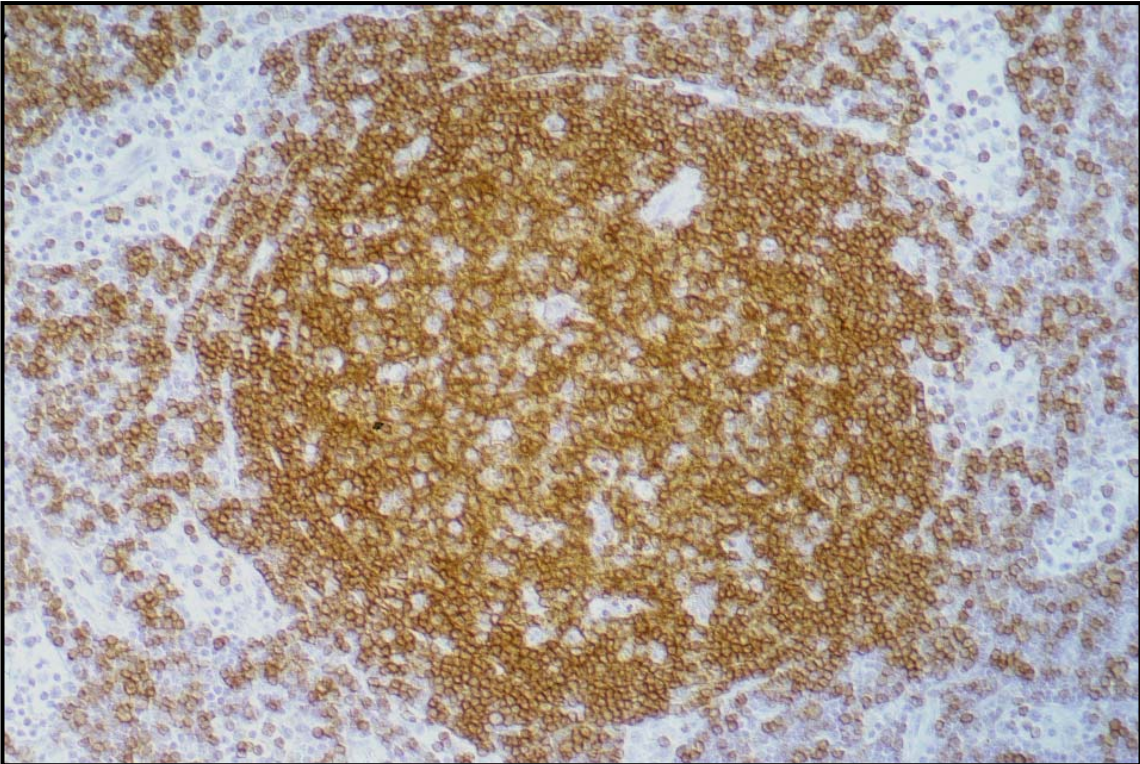


Abbildung 8.7

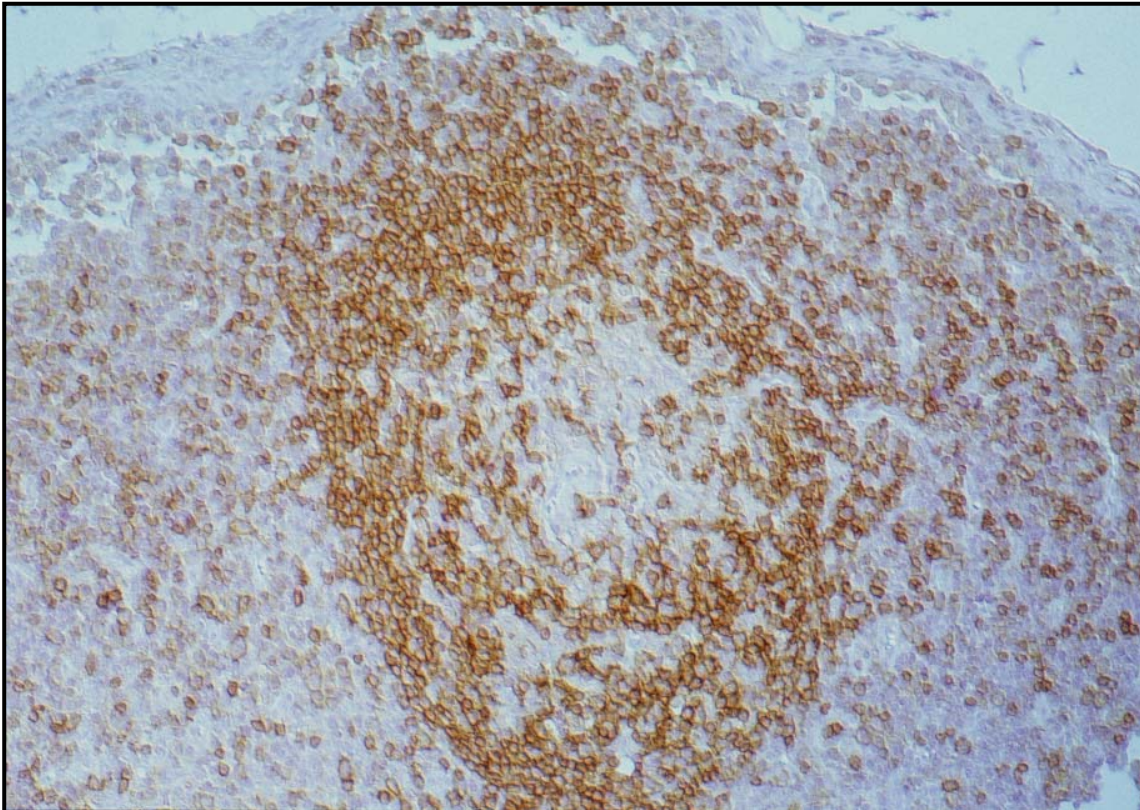


Abbildung 8.8

Abbildung 8.9: Parakortex im Lymphknoten einer SPF-Katze, immunhistologischer Nachweis von CD3 in T-Lymphozyten, Nomarski Interferenz-Kontrast, 20x

Abbildung 8.10: Parakortex im Lymphknoten einer FIP-Katze, immunhistologischer Nachweis von CD3 in T-Lymphozyten, Nomarski Interferenz-Kontrast, 20x

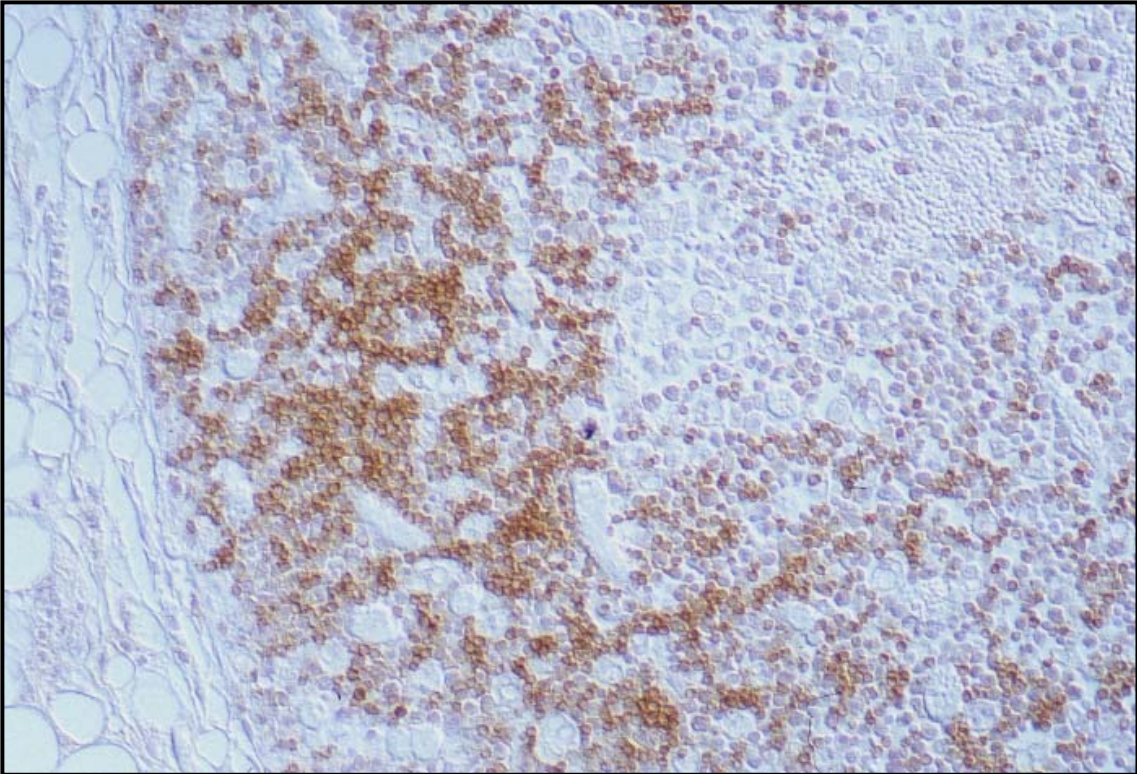


Abbildung 8.9

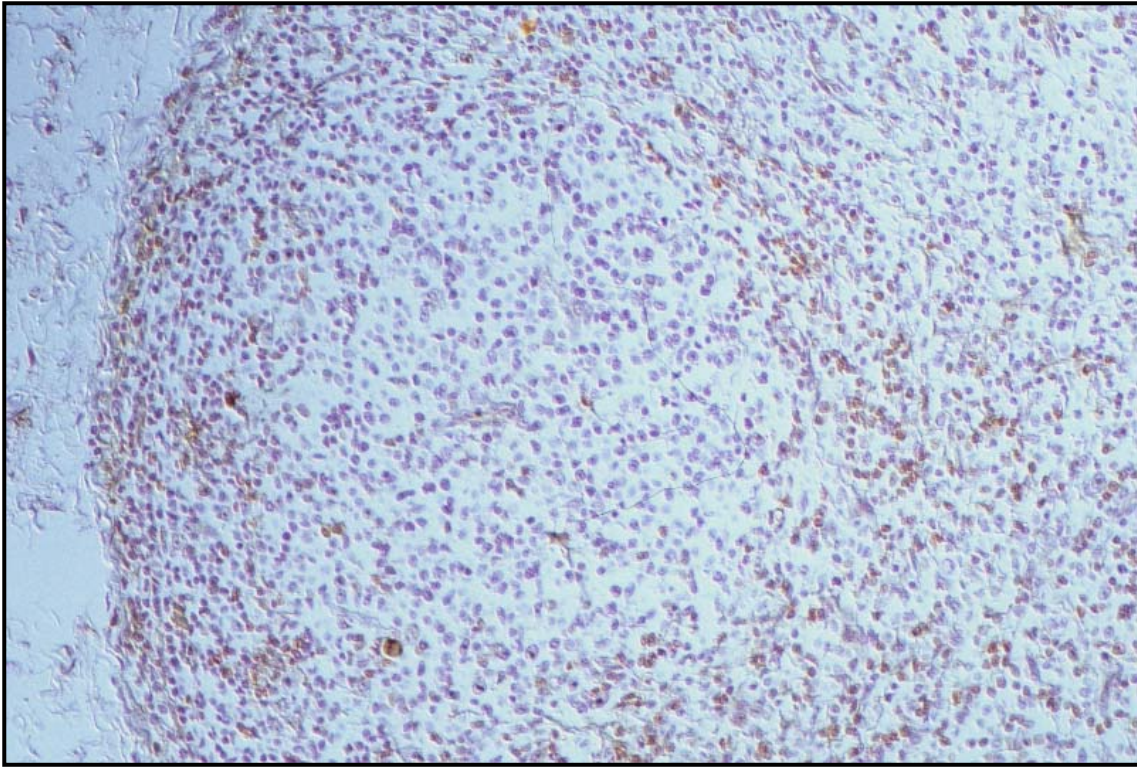


Abbildung 8.10

Abbildung 8.11: Granulom im Lymphknoten einer FIP-Katze, immunhistologischer Nachweis des myeloid/histiocyte Antigen (MAC387) in Makrophagen, Nomarski Interferenz-Kontrast, 40x

Abbildung 8.12: Immunhistologischer Nachweis von FCoV-Antikörpern in Plasmazellen eines Lymphknotens einer Kontrollkatze, der Pfeil zeigt eine positive Plasmazelle, Nomarski Interferenz-Kontrast, 40x

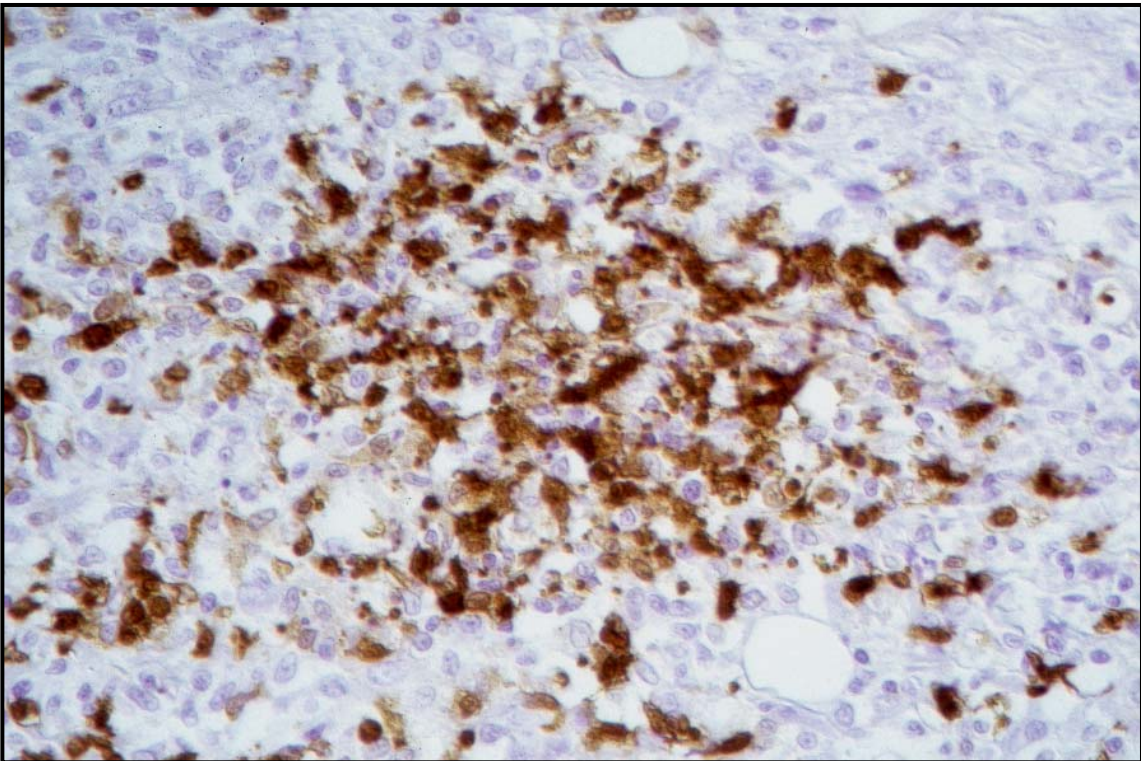


Abbildung 8.11

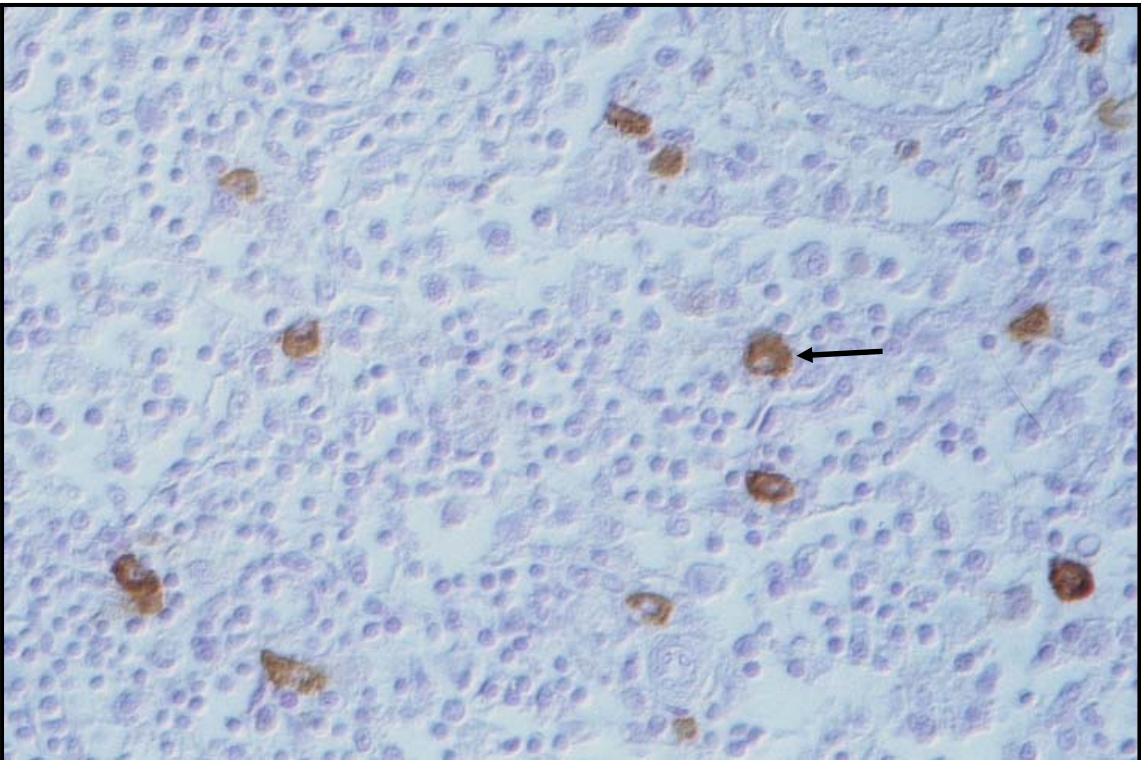
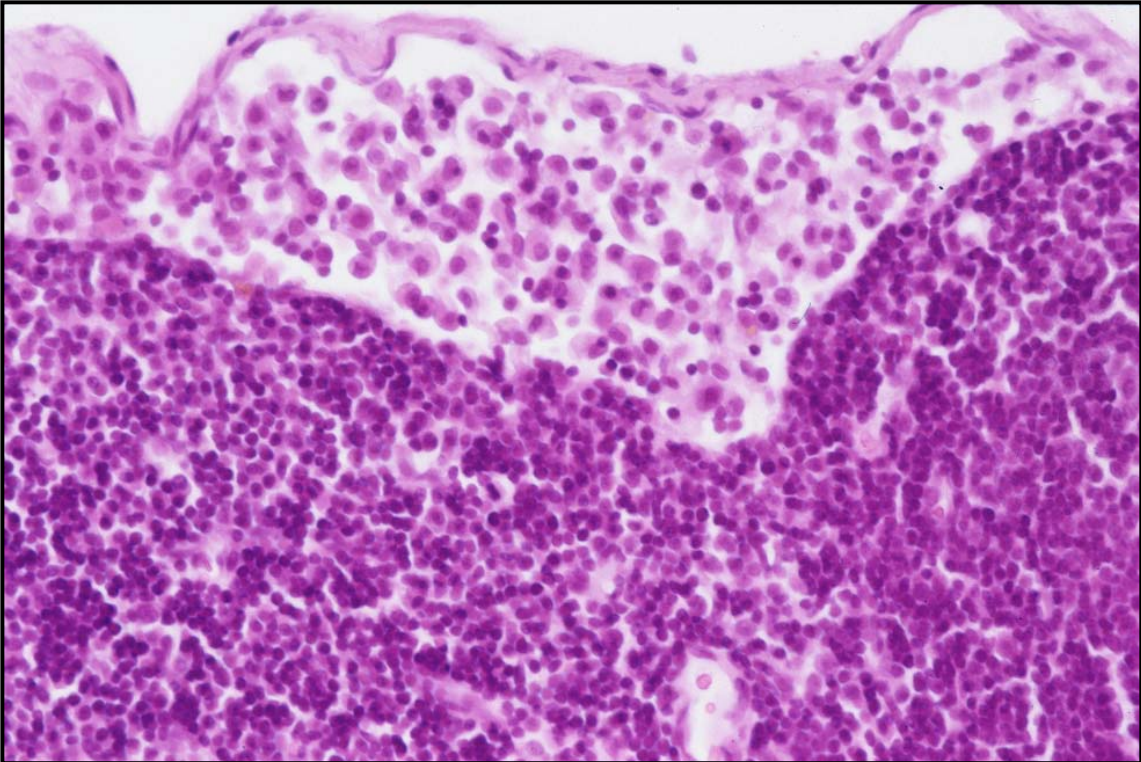


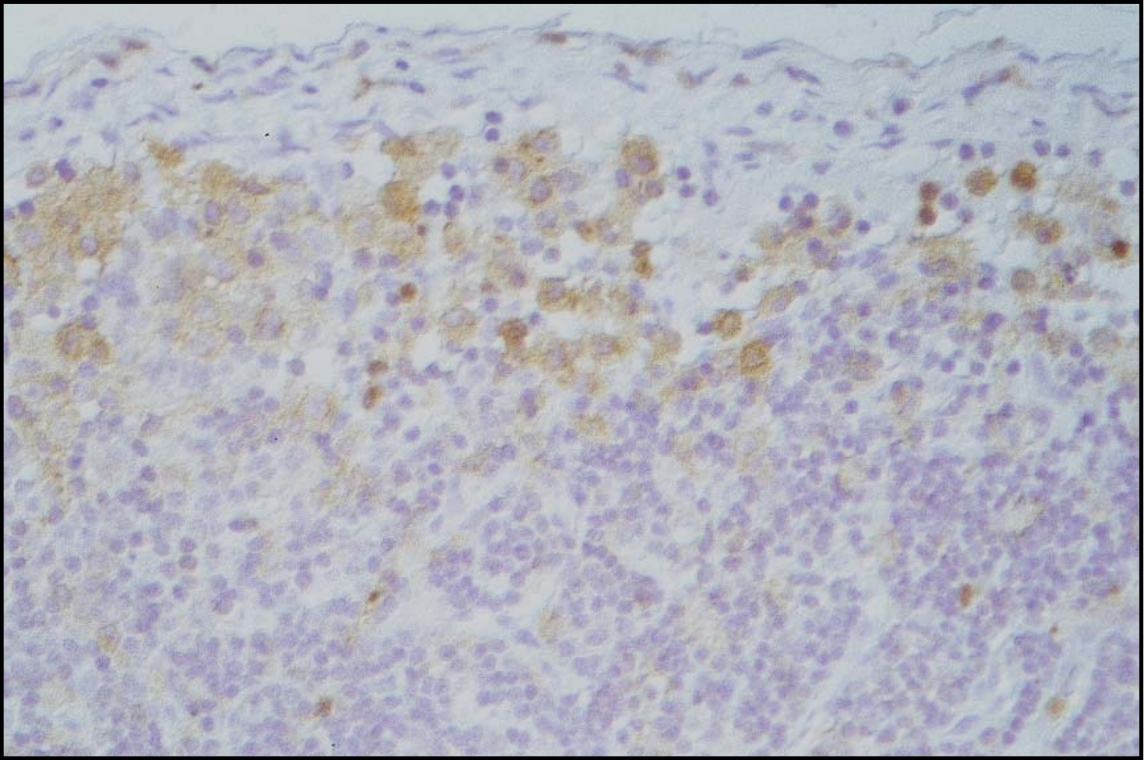
Abbildung 8.12

Abbildung 8.13: Sinushistiozytose im Randsinus einer FIP-Katze, oberer Bildrand: Randsinus dilatiert und angefüllt mit Makrophagen, unterer Bildrand: Lymphknotenkortex, HE, 20x

Abbildung 8.14: Sinushistiozytose im Randsinus einer FIP-Katze, immunhistologischer Nachweis von CD18 positiven Zellen (Makrophagen) im Bereich des Randsinus (oberer Bildbereich), 20x



Abbildungung 8.13



Abbildungung 8.14

Abbildung 8.15: Ausschnitt aus dem Lymphknoten einer FIP-Katze, die Sinus sind angefüllt mit Makrophagen, welche Erythrozyten phagozytiert haben, HE, 20x

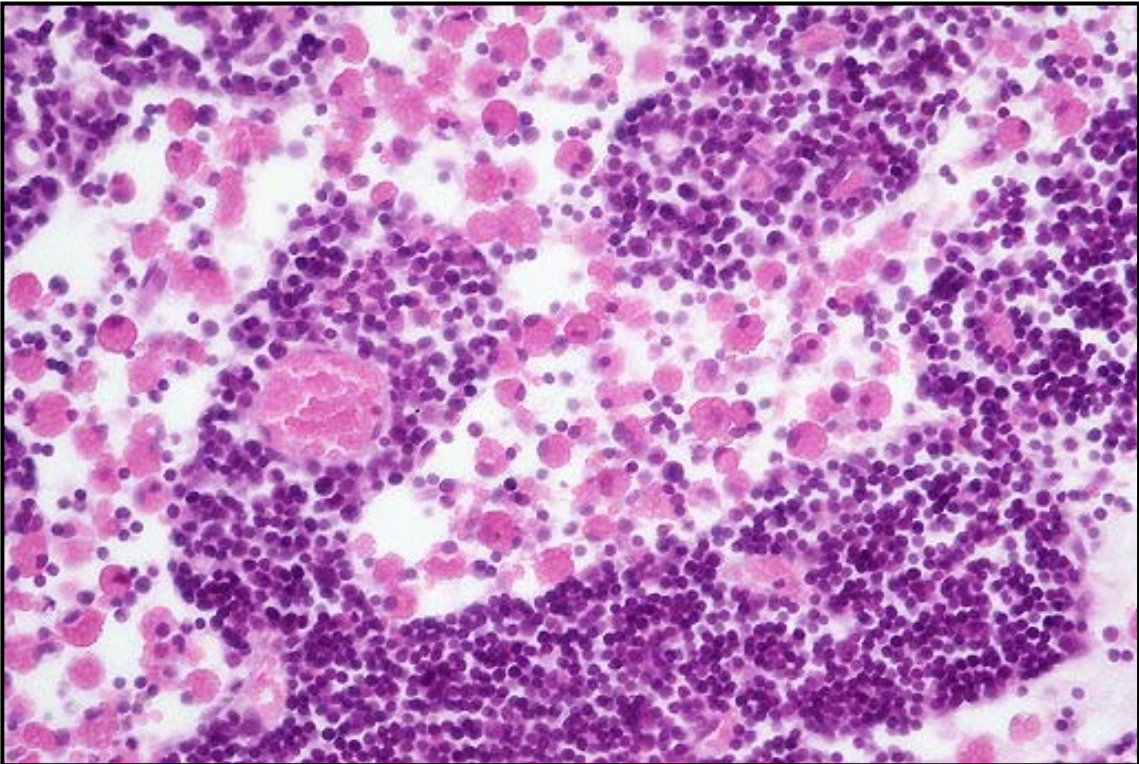


Abbildung 8.15

9 Anhang

9.1 Tabellen

Tabelle 9.1 Anamnese, pathologisch-anatomische und pathologisch-histologische Befunde bei Katzen mit FIP

(es wird jeweils nur die Qualität der Entzündung angegeben)

Fall 1, Tagebuchnummer (TgbNr.) 1668/99: Norwegische Waldkatze, weiblich, 2 Jahre

Anamnese (A):

Gewichtsverlust, Apathie, Anorexie, Ikterus, therapieresistentes Fieber (40,5°C), Leukozytose, Coronavirus-Titer: 1:1600

Pathologisch-anatomischer Befund (p.a.B.):

-hochgradiger allgemeiner Ikterus

-Aszites

-Netz: multiple Granulome

-rechte Niere: multiple Granulome

Pathologisch-histologische Befunde (p.h.B.):

-Leber: plasmazellreiche, fibrinös-nekrotisierende Perihepatitis

-Niere: granulomatös-nekrotisierende Nephritis

-Milz: herdförmige Nekrose

-Lunge: granulomatös-nekrotisierende Entzündung

Diagnose (D):

exsudative FIP

Fall 2, TgbNr. 1674/99: Siam, männlich-kastriert, 2 Jahre

A:

Erbrechen, Exsikkose, Harnstoff 38 mmol/l, Euthanasie

p.a.B.:

-Auge: ggr. Konjunktivitis

-Abdomen: ca. 50 ml Aszites, diffuse Serositis

-Netz, Leber, Milz: Granulome

p.h.B.:

- Gehirn: herdförmige perivaskuläre granulomatöse Meningitis
- Leber: fibrinös-nekrotisierende, teils granulomatöse Entzündung mit Vaskulitis
- Darm: granulomatöse Serositis
- Milz: fibrinös-granulomatöse Perisplenitis

D:

exsudative FIP

Fall 3, TgbNr. 1891/99: Britisch-Kurzhaar (BKH), weiblich, 6 MonateA:

therapieresistentes Fieber

p.a.B.:

- Nieren: gefäßassoziierte Granulome
- Thorax: exsudative Pleuritis
- Lunge: Pleura visceralis mit Granulomen

p.h.B.:

- Auge: herdförmige, gemischtzellige Infiltration der Iris im Bereich des Kammerwinkels, herdförmige granulomatös-nekrotisierende Entzündung im Bereich der Korneahinterfläche
- Nieren, Pleura: granulomatös-nekrotisierende Entzündung
- Gehirn: granulomatöse Meningitis sowie Plexuschorioiditis

D:

exsudative FIP

Fall 4, TgbNr. 2024/99: Europäisch-Kurzhaar (EKH), weiblich, ca. 6 MonateA:

keine Angaben

p.a.B.:

- Abdomen: exsudative Peritonitis, Verklebungen zwischen Netz, Gekröse und Bauchwand, Granulome in Netz, Gekröse, Bauchwand und Zwerchfell sowie am Gekröseansatz des Darms
- Thorax: exsudative Pleuritis
- Perikard: exsudative Perikarditis
- Leber: fibrinöse Perihepatitis

-Mesenteriallymphknoten: vergrößert, granulomatöse Lymphadenitis

p.h.B.:

-Bauchwand, Netz, Leber, Darm: subakute bis chronische Peritonitis mit subserösen lymphoplasmazellulären Infiltraten und herdförmige granulomatös-fibrinös- nekrotisierender Entzündung

D:

exsudative FIP

Fall 5, TgbNr. 2066/99: EKH, weiblich, juvenil

A:

FIP-Verdacht

p.a.B.:

-Abdomen: exsudative Peritonitis

-Leber: fibrinöse Perihepatitis

-Darm: granulomatöse Serositis v.a. im Bereich des Jejunums

-Mesenteriallymphknoten: pflaumengroß

p.h.B.:

-Mesenteriallymphknoten: hochgradige granulomatös-nekrotisierende Lymphadenitis

-Leber: perivaskulär lymphohistiozytäre Infiltrate, Granulome, herdförmige Ansammlung von Lymphozyten und Plasmazellen, herdförmige granulomatöse Serositis

D:

exsudative FIP

Fall 6, TgbNr. 2067/99: EKH, männlich, juvenil

A:

FIP-Verdacht

p.a.B.:

-Abdomen: exsudative Peritonitis

-Leber: fibrinöse Perihepatitis

-Milz: fibrinöse Perisplenitis

p.h.B.:

-Milz: granulomatöse Perisplenitis

-Dünndarm: granulomatöse Serositis

-Gehirn: vereinzelt geringgradige perivaskuläre mononukleäre leptomeningeale Infiltrate

D:

exsudative FIP

Fall 7, TgbNr. 2085/99: Siam, weiblich, ca. 6 Monate

A:

FIP-Bestand, vermehrter Bauchumfang, Euthanasie

p.a.B.:

-Abdomen: exsudative Peritonitis

-Thorax: exsudative Pleuritis

-Bauchwand und Netz: stecknadelkopfgroße Granulome

p.h.B.:

-Netz, Bauchwand: granulomatöse Entzündung

-Darmserosa, Leberkapsel, Pankreas: granulomatöse Entzündung

D:

exsudative FIP

Fall 8, TgbNr. 2095/99: Sibirische Waldkatze, männlich, 2 Jahre

A:

rezidivierendes Fieber, Ikterus, Leukozytose, Anämie, FeLV/FIV negativ

p.a.B.:

-Abdomen: exsudative Peritonitis

-Netz: multiple, stecknadelkopfgroße Granulome

-Leber: stecknadelspitzgroße Granulome

-Blase: Serosa mit stecknadelkopfgroßen Granulomen

-Thorax: exsudative Pleuritis

p.h.B.:

-Leber: nekrotisierende Hepatitis und fibrinöse Perihepatitis

-Lunge: herdförmige Nekrosen

-Harnblase: herdförmige granulomatös-nekrotisierende Serositis

-Netz: herdförmige granulomatöse Omentitis

-Milz: herdförmige Nekrosen

-Dünndarm: Kryptenepithelzellnekrosen

-Gehirn: herdförmige granulomatös-nekrotisierende Vaskulitis in der Leptomeninx

D:

exsudative FIP

Fall 9, TgbNr. 2139/99: EKH, weiblich, juvenil

A:

Fieber, Inappetenz, Schwäche, ZNS-Symptome

p.h.B.:

-Abdomen und Thorax: exsudative Peritonitis und Pleuritis

-Leber, Milz, Darm, Peritoneum, Leber: Granulome

-Mesenteriallymphknoten: vergrößert

p.h.B.:

-Gehirn, Rückenmark: hochgradige granulomatöse, überwiegend plasmazelluläre Leptomeningitis

-Peritoneum, Bauchwand, Netz, Zwerchfell, Pleura pulmonalis, Leber und Milz: granulomatöse Entzündung

-Dünndarm: mittelgradige überwiegend mononukleäre Infiltration der Mukosa

D:

exsudative FIP

Fall 10, TgbNr. 54/00: EKH, männlich, juvenil

A:

ZNS-Störungen

p.a.B.:

-Abdomen: exsudative Peritonitis

-Niere: multiple gefäßassoziierte Granulome

-Milz, Bauchwand, Zwerchfell: multiple granulomartige Auflagerungen

-Leber: herdförmige Fibrinauflagerungen

p.h.B.:

-Niere, Lymphknoten, Darmserosa, Leberkapsel: ausgeprägte granulomatös-nekrotisierende Entzündung mit stellenweise massiven Fibrinauflagerungen

-Lunge: perivaskuläre Infiltrate

-Gehirn, Rückenmark: hochgradige granulomatös-nekrotisierende Meningitis, herdförmige perivaskuläre mononukleäre Infiltrate an der Oberfläche des Hirnparenchyms, dezente granulomatös-nekrotisierende Plexuschorioiditis

D:

exsudative FIP

Fall 11, TgbNr. 116/00: BKH, männlich, 4 Monate

A:

Polyarthritis, Fieber (39,5-40°C), Inappetenz, FeLV/FIV negativ, Schmerzen bei Bewegung/Palpation

p.a.B.:

-Nieren: gefäßassoziierte Granulome

-Milz: granulomatöse Auflagerungen

-Leber: in einer Lokalisation multiple granulomatöse Auflagerungen

p.h.B.:

-Gehirn: lymphoplasmahistiozytäre Infiltration der Leptomeninx und Perivaskulitis, im Bereich der Medulla oblongata hochgradige eitrig-nekrotisierende Meningitis und hochgradige plasmazelluläre Infiltration, thrombosierte Lymphgefäße, Plexuschorioiditis

-Auge: Konjunktiva: lymphoplasmahistiozytäre Infiltrate, ebenso Iris und Ziliarkörper, perivaskuläre Infiltrate in Retina und Sklera

-Rückenmark: chronische eitrig-nekrotisierende Leptomeningitis, im Lumbalbereich im Bereich des Zentralkanals ausgehend von einer Vaskulitis Malazie mit lymphoplasmazellulärer Infiltration

-Lunge: chronische eitrig-nekrotisierende Pleuritis mit plasmazellulärer Infiltration der Lungenparenchymperipherie

-Niere: herdförmige eitrig-nekrotisierende Entzündung und zahlreiche Plasmazellen

-Milz: fibrinöse lymphozytäre Perisplenitis

-Leber: herdförmige granulomatöse Entzündung, Perivaskulitis

D:

granulomatöse FIP

Fall 12, TgbNr. 137/00: EKH, männlich, ca. 4 MonateA:

Inappetenz, Nickhautvorfall, Polydipsie, FIP-Test: 1:100, Abdomen birnenförmig, fluktuierend, feste Zubildung im Abdomen, Gerinnungsstörung, Anämie, Ikterus, Laparozentese: 117 ml rotgelbes visköses Punktat

p.a.B.:

-hochgradiger Ikterus, Kachexie

-Leber, Zwerchfell, Milz, Niere, Darmserosa, Blasenserosa, Hoden und Samenleiter: multiple Granulome

-Netz: Ansatzstelle, Pankreas und Milz zu einem ca. 6x4x4 cm großem, grau-weißem, teils gallertigem Gebilde verklebt, Blutungen

p.h.B.:

-Netz, Lunge, Leber: Granulome

-Milz: chronische fibrinös-nekrotisierende Perisplenitis

-Darm: eitrig-nekrotisierende Enteritis

-Gehirn, Rückenmark: lymphohistiozytäre Infiltration der Leptomeninx

D:

granulomatöse FIP

Fall 13, TgbNr. 149/00: Tonkanese, männlich, ca. 10 WochenA:

Untertemperatur (36°C), Anorexie, Vergiftungsverdacht (Weihnachtskaktus), 1. Wurf, Muttertier o.b.B., mehrere Katzen, reine Wohnungstiere, bei 2 Jungtieren ähnliche Symptome

p.a.B.:

-hochgradige Abmagerung, Anämie

-Abdomen: Aszites

-Leber: multiple, weiße, stecknadelkopfgroße Herde, teils mit zentralem rotem Punkt, Fibrinauflagerungen

p.h.B.:

-Knochenmark: myeloische Hyperplasie, erythroische Atrophie

-Leber: multiple frische Nekrosen, z.T. mit Beteiligung neutrophiler Granulozyten

D: (Immunhistologischer Nachweis von FCoV-Antigen zur Diagnosefindung unbedingt notwendig)

exsudative FIP

Fall 14, TgbNr. 234/00: Tonkanese, männlich, ca. 12 Wochen

A:

Aszites, Ikterus, gleicher Bestand wie TgbNr. 149/00

p.h.B.:

-Abdomen: exsudative Peritonitis

-Lymphknoten: generalisierte mittelgradige Hyperplasie und Ödematisierung

-Milz: geringgradige Hyperplasie, geringgradige fibrinöse Perisplenitis

p.h.B.:

-Darm: fibrinös-nekrotisierende Serositis und granulomatöse Enteritis

-Peritoneum: fibrinös-nekrotisierende Peritonitis

-Milz: herdf. fibrinös-nekrotisierende Perisplenitis

D:

exsudative FIP

Fall 15; TgbNr. 267/00: Tonkanese, männlich, ca. 14 Wochen

A:

Inappetenz, Apathie, gleicher Bestand wie TgbNr. 149/00

p.a.B.:

-hochgradige Abmagerung

-Abdomen: exsudative Peritonitis

-Peritoneum, Leber, Milz und Zwerchfell: Granulome

p.h.B.:

-Milz: fibrinös-nekrotisierende Perisplenitis

-Peritoneum: fibrinöse Peritonitis

D:

exsudative FIP

Fall 16, TgbNr. 391/00: Perser, weiblich, 5 Monate

A:

Ikterus, Anämie, Schwäche, FIP-PCR positiv

p.h.B.:

- gering- bis mittelgradige Abmagerung
- Abdomen: exsudative und ausgeprägte granulomatöse Peritonitis, Perihepatitis, Omentitis, Phrenitis sowie Perirenitits
- Nieren: gefäßassoziierte multiple Granulome
- Leber: granulomatöse Hepatitis
- Milz: multiple Granulome
- Thorax: exsudative und granulomatöse Pleuritis

p.h.B.:

- Lunge: flächenhafte granulomatös-nekrotisierende Pleuritis und herdförmige gleichartige Pneumonie mit deutlichen Fibrinablagerungen
- Milz, Leber, Niere, Darmserosa, großes Netz: stellenweise ausgeprägte granulomatös-nekrotisierende Entzündung mit Fibrinablagerungen

D:

exsudative FIP

Fall 17, TgbNr. 447/00: EKH, weiblich, adultA:

nicht bekannt

p.a.B.:

- Anämie, Abmagerung
- Niere: granulomatöse Nephritis

p.h.B.:

- Niere: fibrinös-nekrotisierende teils granulomatöse Nephritis
- Gehirn: fibrinös-eitrig-nekrotisierende Meningoenzephalochorioiditis und Myelitis

D:

granulomatöse FIP

Fall 18, TgbNr. 564/00: BKH, weiblich, juvenilA:

rezidivierender Durchfall, Iridozyklitis

p.a.B.:

Thorax und Abdomen auf der gesamten Länge median eröffnet, Dickdarm, Colon und Teile von Leber, Niere, Milz und das gesamte Herz sind exenteriert, sie liegen in Formalin vor

-Lunge: mittelgradige granulomatöse Pleuropneumonie

-Auge: Fibringerinnsel in der vorderen Augenkammer

p.h.B.:

-Leber: herdförmige granulomatös-nekrotisierende Entzündung

-Colon: granulomatöse Infiltration v.a. Tunica muscularis, z.T. mit Granulationsgewebsbildung

-Auge: granulomatöse Iridozyklitis und Chorioiditis

D:

granulomatöse FIP

Fall 19, TgbNr. 587/00: EKH, männlich, 2 JahreA:

Antibiotika-resistentes Fieber (39,9°C), FIP-Titer: 1:25, Aszites

p.a.B.:

-Abdomen: exsudative Peritonitis

-Leber, Milz: gelbliche bis stecknadelkopfgroße Herde

-Netz: hochgradig schwartig verdichtet

p.h.B.:

-Netz: fibrinös-nekrotisierende Omentitis

-Pankreas: fibrinös-nekrotisierende Peripankreatitis

-Lunge: fibrinöse Pleuritis, faul, soweit beurteilbar Fibrinklumpen in Gefäßen sowie herdförmige fibrinöse Pneumonie

-Milz: herdförmige nekrotisierende Splenitis, fibrinös-nekrotisierende Perisplenitis

D.:

exsudative FIP

Fall 20, TgbNr. 630/00: EKH, männlich-kastriert, 12 JahreA.:

schlechtes Allgemeinbefinden, Leberwerte erhöht

p.a.B.:

- Thorax: exsudative Pleuritis
- Lunge, Pleura parietalis und Zwerchfell: Granulome

p.h.B.:

- Dünndarm: vereinzelt interstitielles Fibrin
- Lunge: flächige oberflächliche nekrotisierende Pleuritis
- Tonsille: nekrotisierende Tonsillitis

D.:

exsudative FIP

Fall 21, TgbNr. 713/00: Heilige Birma, weiblich, ca. 2 Jahre

A.:

Kachexie, Ikterus, Inappetenz, Mattigkeit, FIP-Titer: 1:1600

p.a.B.:

- Darm: granulomatöse Serositis
- Milz: Serosa mit 2 Granulomen
- Niere: granulomatöse Nephritis
- Lunge: granulomatöse Pleuritis

p.h.B.:

- Niere: hochgradige granulomatöse, teils nekrotisierende Nephritis
- Leber, Darm, Lunge: teils granulomatöse, teils nekrotisierende Entzündung

D.:

granulomatöse FIP

Fall 22, TgbNr. 837/00: EKH, männlich-kastriert, 4 Jahre

A.:

keine Angaben

p.a.B.:

- Darmserosa: multiple linsengroße Granulome
- Milz und Mesenteriallymphknoten: fibrinöse Beläge
- Lunge: Fibrinfäden auf der Pleura

p.h.B.:

- Milz: fibrinöse Perisplenitis mit Mesothelaktivierung

-Dünndarm: herdförmige fibrinös-granulomatöse Serositis, mittelgradige mononukleäre Infiltration der Mukosa

D.:

granulomatöse FIP

Fall 23, TgbNr. 844/00: EKH, männlich, ca. 6 Monate

A.:

„Erkältungserkrankung“, Durchfall, Fieber, tränendes Auge

p.a.B.:

-linke Niere: granulomatöse Nephritis

-Thorax: fibrinös-exsudative Pleuritis, Verklebung von Zwerchfell und Lunge

p.h.B.:

-Niere: herdförmige granulomatös-nekrotisierende Nephritis

-Lunge: herdförmige fibrinös-granulomatös-nekrotisierende Pleuritis und granulomatös-nekrotisierende Pneumonie

-Brustwand: flächige granulomatös-nekrotisierende Entzündung

D:

exsudative FIP

Fall 24, TgbNr. 941/00: Perser, weiblich, ca. 1 Jahr

A:

Apathie, Inappetenz, Gingivitis, Minderwuchs, Dyspnoe, Anämie, Leukozytose

p.a.B.:

-Leber: granulomatöse Hepatitis

-Zwerchfell: Pars peritonealis: Granulome

-Brusthöhle: exsudative und granulomatöse Pleuritis

-Pericard: multiple Granulome

-Lunge: hochgradige fibrinöse Pleuritis

p.h.B.:

-Pleura: fibrinös-granulomatöse Serositis

-Lunge: fibrinös-nekrotisierende Pleuritis

-Leber: herdförmige granulomatöse, teils eitrige Hepatitis

D:

exsudative FIP

Fall 25, TgbNr. 972/00: EKH, weiblich, ca. 7 MonateA:

Kachexie, Anämie, Ikterus, Aszites, Fieber

p.a.B.:

-hochgradige Abmagerung und Anämie

-Abdomen: exsudative Peritonitis, alle Organe von einer gelben, gallertigen Masse überzogen

-Leber, Nieren, Zwerchfell, Bauchwand: multiple Granulome

-Lymphknoten: alle rötlich verfärbt

-Augen: in linker vorderer Augenkammer Fibrin

p.h.B.:

-Nieren: fibrinös-nekrotisierende Nephritis

-Lunge: eitrige Pneumonie, teils thrombosierte Gefäße

-Leber: chronische granulomatöse Hepatitis, hochgradige fibrinöse Perihepatitis

-ZNS: lymphoplasmazelluläre Meningitis und Enzephalitis

-Milz: herdf. Nekrosen

D:

exsudative FIP

Fall 26, TgbNr. 985/00: Ragdol, männlich, 1 JahrA:

FIP-Titer: 1:1600, PCR: negativ, Durchfall, Apathie, immer schlechter werdendes Allgemeinbefinden, lichtempfindliche Augen

p.a.B.:

-Abdomen: exsudative Peritonitis

-Netz: teilweise mit Darm verwachsen

-Darm, Milz, Zwerchfell, Bauchwand: multiple Granulome

p.h.B.:

-Fettgewebe, Serosa: nekrotisierende Steatitis und Serositis

-Leber: granulomatöse Hepatitis

D:

exsudative FIP

Fall 27, TgbNr. 1091/00: EKH, männlich-kastriert, 4 JahreA:

Fieber, Ikterus, ZNS-Symptome, Leberwerte erhöht, FIP/Leukose geimpft, Mutter an FIP gestorben

p.a.B.:

-Abdomen: exsudative Peritonitis

-Milz, Netz: multiple Granulome

p.h.B.:

-Milzkapsel, großes Netz: ausgeprägte granulomatös-nekrotisierende Entzündung mit stellenweise deutlicher Fibrinablagerung

D:

exsudative FIP

Fall 28, TgbNr. 1323/00: EKH, männlich, 5 JahreA:

Anorexie, zunehmend umfangsvermehrter Bauch, Coronavirus positiv, Punktat: fadenziehend, Rivalta positiv

p.a.B.:

-hochgradige Abmagerung

-Abdomen: exsudative Peritonitis

-Netz, Bauchwand, Leber: multiple Granulome

p.h.B.:

-Gehirn: in einer Lokalisation granulomatös-nekrotisierende Meningitis mit herdförmiger Fibrinablagerung

-Nieren: herdförmige granulomatöse Vaskulitis

-Lunge: flächige granulomatös-nekrotisierende Pleuritis, herdförmige tiefgehende granulomatös-nekrotisierende Pneumonie

-Milz: herdförmige granulomatös-nekrotisierende Splenitis

-Netz, Peritoneum: fibrinös-granulomatös-nekrotisierende Omentitis und Peritonitis

-Leber: herdförmige tiefgehende granulomatös-fibrinös-nekrotisierende Hepatitis und flächige Perihepatitis

D:

exsudative FIP

Fall 29, TgbNr. 2256/00: BKH, weiblich, 4 MonateA:

FIP-Verdacht, innerhalb von 10 Tagen abdominaler Erguss, Abmagerung, Ikterus, Fieber (41°C), weitere Tiere im Bestand klinisch ohne besonderen Befund, jedoch bereits FIP im Bestand vor 1-2 Jahren nachgewiesen

p.a.B.:

-Abdomen: exsudative Peritonitis, fibrinöse Verklebung von Netz mit Organen, fibrinöse Pleuritis und Serositis mit Fibrinüberzug v.a. Leber, Milz, Bauchwand

-Darm: stecknadelkopfgroße Granulome

p.h.B.:

-Darm: fibrinöse lymphoplasmahistiozytäre Serositis

-Milz: nekrotisierende Perisplenitis

-Leber: fibrinöse Perihepatitis mit Zelltrümmern, Mesothelaktivierung mit subkapsulärer Plasmazellinfiltration

-Pankreas: fibrinöse Peripankreatitis

-Zwerchfell: Pars abdominalis: fibrinöse, lymphoplasmahistiozytäre Entzündung

D:

exsudative FIP

Fall 30, TgbNr. 2315/00: EKH, weiblich, adultA:

FIP-Verdacht

p.a.B.:

-Abdomen: fibrinös-exsudative Peritonitis, Perisplenitis, Perihepatitis

p.h.B.:

-Peritoneum: granulomatös-nekrotisierende Entzündung

D:

exsudative FIP

Fall 31, TgbNr. 2316/00: EKH, männlich, adultA:

FIP-Verdacht

p.a.B.:

s. 2315/00

p.h.B.:

-Abdomen: granulomatös-nekrotisierende Peritonitis

D.:

exsudative FIP

Fall 32, TgbNr. 2425/00: Katze, männlich-kastriert, ca. 5 bis 6 Jahre

A.:

FIP-Verdacht

p.a.B.:

-Abdomen: exsudative Peritonitis

-Milz: fibrinös-nekrotisierende Perisplenitis

-Darm: einzelne Granulome

-Leber: fibrinöse Perihepatitis, Granulome im Parenchym

-Niere: Granulom in der Nierenrinde

-Blase, Zwerchfell, Bauchwand: fibrinös-granulomatöse Serositis

p.h.B.:

-Bauchwand: flächige fibrinös-granulomatöse Serositis

-Lunge: herdförmige granulomatös-nekrotisierende Vaskulitis

-Milz: flächige fibrinöse Serositis

-Dünndarm: mittelgradige Infiltration der Mukosa, Kryptabszesse, herdförmige granulomatöse Serositis

-Leber: flächige fibrinöse Perihepatitis, herdförmige granulomatöse Hepatitis und Vaskulitis

-Niere: granulomatös-nekrotisierende Entzündung

-RM: im Lendemark paravenöse mononukleäre Infiltrate

D.:

exsudative FIP

Fall 33, TgbNr. 2427/00: Perser, weiblich, 7 Monate

A.:

Inappetenz, Abdomen umfangsvermehrt, FIP-Verdacht

p.a.B.:

-Abdomen: exsudative Peritonitis

-Leber: fibrinöse Serositis

- Milz: stecknadelkopfgroße Granulome
- Darm: granulomatöse Serositis
- Blase, Zwerchfell, Bauchwand: fibrinös-granulomatöse Serositis

p.h.B.:

- Leber, Darm, Milz, Bauchwand: fibrinös-granulomatös-nekrotisierende Serositis
- Darmwand: herdförmige granulomatöse Vaskulitis im Mesenteriumansatz

D:

exsudative FIP

Fall 34, TgbNr. 27/01: EKH, männlich-kastriert, 6-7 Monate

A:

Geschwister FIP, Vomitus, Futteraufnahme reduziert, schlechtes Allgemeinbefinden

p.a.B.:

- Abdomen: exsudative Peritonitis
- Darm, Blase, Zwerchfell: granulomatöse Serositis
- Nieren: Granulome in Nierenrinde

p.h.B.:

- Niere: herdförmige lymphohistiozytäre Nephritis
- Gehirn: lymphohistiozytäre Meningitis
- Darm: fibrinös-nekrotisierende Serositis

D:

exsudative FIP

Fall 35, TgbNr. 51/01: EKH, weiblich-kastriert, 4 Jahre

A:

FIP-Verdacht, Abmagerung, Inappetenz, Erbrechen, Durchfall

p.a.B.:

- Abdomen: exsudative Peritonitis
- Nieren: links Schrumpfnieren mit Granulomen, rechts ein Granulom in der Nierenrinde
- Zwerchfell, Bauchwand: granulomatöse Serositis
- Leber: Granulome im Parenchym

p.h.B.:

- Leber: granulomatös-nekrotisierende Entzündung mit Fibrinablagerung
- Bauchwand: subseröse granulomatös-nekrotisierende Entzündung

-Darm: mäßige diffuse mononukleäre Schleimhautinfiltration sowie perivaskuläre lymphoplasmazelluläre Infiltrate

-Niere: chronische sklerosierende Nephritis (Bild der Schrumpfniere) mit granulomatös-nekrotisierender interstitieller Nephritis

-Lunge: sehr kleine Herde mit granulomatös-nekrotisierender Vaskulitis

D:

exsudative FIP

Fall 36, TgbNr. 257/01: Karthäuser, männlich, ca. 5 Monate

A:

therapieresistentes Fieber, Erguss in der Brusthöhle

p.a.B.:

-Brusthöhle: exsudativ-fibrinöse Pleuritis

-Niere: herdförmige granulomatöse Nephritis

p.h.B.:

-Niere: fibrinös-nekrotisierende teils granulomatöse Nephritis

-Pleura: fibrinös-nekrotisierende Pleuritis

D:

exsudative FIP

Fall 37, TgbNr. 281/01: British Kurzhaar, männlich, 6 Monate

A:

Abmagerung, Untertemperatur, Exsikkose, Anämie, Ikterus, Aszites

p.a.B.:

hochgradige Abmagerung, Ikterus

-Abdomen: exsudative Peritonitis

-Darm: granulomatöse Serositis

-Peritoneum: fibrinöse Peritonitis

-Leber, Milz: fibrinöse Perihepatitis und Perisplenitis

-Netz: granulomatöse Omentitis

p.h.B.:

-Serosa, Darm, Netz, Milz, Leber: fibrinös-granulomatös-nekrotisierende Entzündung

-Lunge: herdförmige granulomatös-nekrotisierende Pneumonie

-Niere: herdförmige nekrotisierende Nephritis

-Gehirn, Rückenmark: massive herdförmige granulomatös-nekrotisierende Leptomeningitis v.a. um Rückenmark mit Infiltration des Plexus und herdförmiger perivenöser mononukleärer Infiltration

D:

exsudative FIP

Fall 38, TgbNr. 965/01: BKH, weiblich, juvenil

A:

FIP-Verdacht, ZNS-Symptome

p.a.B.:

-Niere: gefäßassoziierte Granulome

-Gehirn: Gefäße stark gezeichnet, mäßige Erweiterung beider Seitenventrikel

p.h.B.:

-Niere: ausgeprägte, teils gefäßassoziierte granulomatös-nekrotisierende Entzündung

-Milz, Leber, Lunge: kleine, teils gefäßassoziierte Granulome

-Gehirn: massive granulomatös-nekrotisierende Meningoenzephalitis mit deutlichen gefäßassoziierten Granulomen in der Leptomeninx sowie im ventrikelnahen Parenchym und Plexuschorioiditis

-Rückenmark: dezente Granulome, v.a. gefäßassoziiert im Bereich der Leptomeninx

D:

granulomatöse FIP

Fall 39, TgbNr. 977/01: EKH, männlich-kastriert, adult

A:

erschwerte Atmung, konnte nicht mehr laufen, Inkontinenz

p.a.B.:

-Leber, Niere, Lunge: Granulome

p.h.B.:

-Leber: massive granulomatös-nekrotisierende Entzündung

-Niere, Lunge: kleine Granulome

-Gehirn: dezente granulomatös-nekrotisierende Entzündung um ein Gefäß der Leptomeninx sowie um mehrer Gefäße des Neuropils, daneben vereinzelt Parenchyminfiltrate

-Großes Netz, Bauchfell: deutliche granulomatös-nekrotisierende Entzündung

-Auge: granulomatös-nekrotisierende Chorioiditis

D:

granulomatöse FIP

Fall 40, TgbNr. 994/01: EKH, weiblich-kastriert, 11 Monate

A:

Fieber, Ikterus, Aszites

p.a.B.:

-Abdomen: exsudative Peritonitis

-Leber, Milz: fibrinöse Perihepatitis und Perisplenitis

-Netz: granulomatöse Omentitis

p.h.B.:

-Bauchfell, Leber, Milzkapsel: ausgeprägte granulomatös-nekrotisierende Entzündung mit flächenhafter Fibrinablagerungen

-Pankreas: herdförmige granulomatös-nekrotisierende Entzündung

D:

exsudative FIP

Tabelle 9.2: Kontrollkatzen: Vorberichte sowie pathologisch-anatomische und pathologisch-histologische Ergebnisse

Fall 1: TgbNr.: 384/00: EKH, weiblich, 5-6 Monate

A:

apoplektiformer Tod

p.a.B.:

-gering- bis mittelgradige Anämie

-herdförmige subkutane Blutungen rostral des rechten Gehörgangs im Bereich der Maxillar- bzw. Temporalismuskulatur mit korrespondierenden Blutungen intramuskulär sowie im entsprechendem Hirnbasis- und Meningsbereich (ohne Perforation oder Fraktur)

p.h.B.:

-Gehirn: flächenhafte meningeale Blutungen und perivaskuläre Blutungen im Parenchym nahe der Oberfläche

D:

Trauma

Fall 2: TgbNr.: 469/00: EKH, männlich, adult

A:

wahrscheinlich Unfallkatze

p.a.B.:

-rechter Oberschenkel: hochgradige großflächige subkutane und intramuskuläre Blutungen, Knochen: ohne besonderen Befund

-Pankreas: flächenhafte Blutungen in Parenchym

-Krallen: mehrere aufgefaserte Krallen

p.h.B.:

keine histologische Untersuchung der Organe

D:

stumpfes Trauma

Fall 3: TgbNr.: 825/00: EKH, männlich-kastriert, ca. 13 Jahre

A:

FIP-Verdacht

p.a.B.:

-Adipositas

-rotbrauner Aszites, nicht fadenziehend

-Netz: diffuse granulomartige Umfangsvermehrung von weicher Konsistenz

-Pankreas: Pankreasgewebe reicht bis zur Gallenblase und besitzt eine knotige Konsistenz

-Leber: zwei Zysten

-Niere: kleinhöckrige Oberfläche, rechte Niere kleiner als linke

-Schilddrüse: knotig vergrößert

-Lunge: Schaumzellgranulom

p.h.B.:

-Nieren: mgr. chronische interstitielle mononukleäre Nephritis, Proteinausscheidung in den Kapselraum und Proteinzyylinder, z.T. Sklerose von Glomerula (chronische glomeruläre Nephritis u./o. verdickte Bowmannsche Kapsel)

- Leber: Itozellverfettung, z.T. gemischtzellige Verfettung von Hepatozyten, hepatozelluläre Pigmentspeicherung und Gallezylinder, „Endothel“ ausgekleidete Zysten
- Schilddrüse: Hyperplasie, Zystenbildung
- Lunge: Schaumzellgranulom
- Pankreas: Karzinom mit invasivem Wachstum in Darmwand und Zwerchfell, deutliche sekundäre Entzündung
- Netz: papilläres Wachstum von Mesothel mit chronischer Entzündung

D:

Pankreaskarzinom

Fall 4: TgbNr.: 1031/00: EKH, weiblich, adult

A:

FIP-Verdacht

p.a.B.:

- Netz: diffus rot gefärbt, multiple stecknadelkopf- bis hirsekorngroße derbe Umfangsvermehrung
- Leber: akute Stauung
- Milz: akute Stauung, hochgradige folliculäre Milzhyperplasie
- Bereich 11.-13. Rippe rechte Thoraxseite: kastaniengroße Umfangsvermehrung, derb, weißgrau mit zentraler Einziehung
- Thorax: trübe gelblich-weiße Flüssigkeit
- Lunge, Mediastinum, Zwerchfell: multiple Umfangsvermehrung von stecknadelkopf- bis pflaumengroß

p.h.B.:

- Thoraxwand: herdförmige pyogranulomatöse Entzündung mit Bakterienkolonien (Drusen)
- Milz: gemischte Hyperplasie
- Zwerchfell: chronische proliferative Entzündung
- Leber: chronische Pericholangitis (lymphoplasmazellulär)
- Lunge: herdförmige pyogranulomatöse Pneumonie und Pleuritis

D:

Nocardiose

Fall 5: TgbNr.: 1144/00: BKH, männlich-kastriert, 4 JahreA:

seit einigen Wochen Ataxie der Hinterhand mit normalen Reflexen, anfallsartige Somnolenzperioden, granulomatöse FIP?

p.a.B.:

-Schädel: im Bereich der Hypophyse basal um Kalotte ca. bohngroße, weiße, derbe, höckrige Umfangsvermehrung

-Nervus opticus: Durchmesser ca. 0,5 cm

-Nieren: rechte Niere: Sackniere, rechter Harnleiter mittelgradig erweitert, ca. 1 cm proximal der Einmündung in die Blase nicht lösbare Verwachsung mit Gebärmutterstumpf mit darin enthaltenen schwarzen fädigen Bestandteilen; linke Niere: o.b.B.

p.h.B.:

-Gehirn: psammomatöses Meningiom

-Leber: akute Stauung, deutliche periportale mononukleäre Infiltrate, einzelne herdförmige subkapsuläre pyogranulomatöse Infiltrate

-Lunge: akute Stauung, alveoläres Ödem, z.T. Verdacht auf Parenchymlutung

-linke Niere: akute Stauung

-Harnleiter/Uterus: im angrenzendem Fettgewebe Fibrose, ein Areal mit doppelbrechendem Fremdmaterial (Faden)

-rechte Niere: chronische interstitielle Nephritis mit Fibrose, Nierenbecken dilatiert

D:

psammomatöses Meningeom

Fall 6: TgbNr.: 1572/00: EKH, männlich-kastriert, 2-3 JahreA:

Verdacht auf FIP, Fieber (40°C), Schleimhautveränderungen im vorderen Verdauungstrakt, einige Tiere schleimiger Durchfall

p.a.B.

-Anämie

-Darm: akute diffuse katarrhalische Enteritis mit eingesunkenen Peyerschen Platten

-Knochenmark: gerötet

-Zunge: im rostralem Bereich weiße Abschilferungen

p.h.B.:

- Leber: geringgradige periportale mononukleäre Infiltrate, mittelgradige periportale Fibrose
- Knochenmark: kaum aktiv, Sinushyperämie
- Darm: Kryptenschwund und –dilatation
- Milz: hochgradige lymphozytäre Depletion
- Thymus: weitgehend involviert
- Zunge: oberflächliche sehr dicke parakeratotische Hornschicht

D.:

Panleukopenie

Fall 7: TgbNr.: 1754/00: Perser, weiblich, 5-6 WochenA.:

Verdacht auf FIP

p.a.B.:

- hochgradige Anämie
- linkes Auge: weißflockiges Material in der vorderen Augenkammer
- Lunge: geringgradiges alveoläres Ödem und Emphysem

p.h.B.:

- Lunge: Stauung und Ödem
- Leber: hydropische Hepatozyten
- Knochenmark: alle Zelllinien vorhanden, (erythroische Hyperplasie)
- Thymus: geringgradige Depletion

D.:

Septikämie

Fall 8: TgbNr.: 1804/00: EKH, weiblich-kastriert, 3 JahreA.:

Nierenversagen

p.a.B.:

- linke Niere: ca. 3x2 cm groß, "kleinblasige" Nierenrinde, erweitertes Nierenbecken; Hydronephrose
- rechte Niere: ca. 5x3 cm groß, Nierenrinde s.o., Nierenbecken s.o., im Nierenbecken ein ca. 2x2 cm großer, flacher Stein

-Ureteren: erweitert, Einmündung des linken Ureters in Blase mit Stein verstopft

-Blase: leer

-Arterien: Verkalkung der großen Arterien

p.h.B.:

-1. Niere: hochgradige interstitielle Fibrose/Sklerose, geringgradige Kalkablagerung in Tubuli, mittelgradige Dilatation der Tubuli, zahlreiche Kristalle in Tubuslumina

-2. Niere: interstitielle Nephritis und Fibrose, erweitertes Nierenbecken

-Truncus pulmonalis: hochgradige Verkalkung der Media

-Lunge: keulenförmige Auftreibungen der interalveolären Septen

-Ureter an der Mündung in die Blase: Konkrement und submukös geringgradige chronische Entzündung

D:

Urolithiasis mit einseitiger Schrumpfniere

Fall 9: TgbNr.: 54/01, Karthäuser, männlich, 10 Monate

A:

chronische Rhinitis, chronischer Durchfall, schlechtes Allgemeinbefinden, Verdacht auf FIP

p.a.B.:

-Nase, Lunge: muköses Material in der Nase und in den Bronchien

-Gehirn: hgr. Hydrocephalus internus mit deutlicher Verschmälerung der weißen Substanz

-Milz: folliculäre Hyperplasie

-Zunge: ein im Durchmesser ca. 4 mm großes Ulkus an der Zungenspitze

-Darm: o.b.B.

p.h.B.:

-Zunge: wie makroskopisch

-Lunge: stellenweise deutlicher Schleimgehalt in den Bronchien und alveoläres Ödem

-Gehirn: Hydrocephalus internus ohne Anzeichen einer Entzündung, wahrscheinlich angeboren

D:

Hydrocephalus internus

Fall 10: TgbNr.: 1284/01: EKH, weiblich, 12 Jahre

A:

reduzierte Futteraufnahme

p.a.B.:

-Krallen: deutliche Auffaserung des Krallenhorns

-Tierkörper: flächenhafte Blutungen im Bereich des Sternums und des Rückens

-Thorax: Zwerchfellruptur links mit Vorfall von Teilen der Leber in die Brusthöhle

-Lunge: Atelektase und alveoläres Ödem

-Bauchhöhle: freies Blut

-Milz: fokale subkapsuläre Blutungen

-Nieren: im Bereich der Nieren frische Einblutungen in die Muskulatur

p.h.B.:

keine histologische Untersuchung der Organe

D:

stumpfes Trauma

Tabelle 9.3: Untersuchte Lymphknoten, dem entsprechendem Lymphzentrum zugeteilt, und ihre Lokalisation (Vollmerhaus, 1996)

| <u>Lymphzentrum:</u> Lymphknoten | Nr. | Lokalisation |
|---|-----|---|
| <u>Lymphocentrum (Lc.)</u> <u>parotideum:</u> Nodus lymphaticus (Nl.) parotideus | 1 | am Vorderrand der Ohrspeicheldrüse oder im Drüsengewebe |
| <u>Lc. mandibulare:</u> Nll. mandibulares et mandibulares accessorii | 2 | im Bereich des Kieferwinkels, der V. facialis medial und lateral anliegend |
| <u>Lc. retropharyngeum:</u> Nl. retropharyngeus medialis | 3 | bilateral dem Schlundkopf aufliegend |
| Nll. retropharyngei laterales | 4 | hinter der Ohrspeicheldrüse, in Fettgewebe eingebettet |
| <u>Lc. cervicale superficiale:</u> Nll. cervicales superficiales dorsales | 5 | vor und unter der Pars cervicalis des M. trapezius und unter dem M. omotransversarius |
| Nl. cervicalis superficialis ventralis | 6 | nahe der Abgangsstelle der V. cervicalis superficialis an der V. jugularis externa |
| <u>Lc. cervicale profundum:</u> Nll. cervicales profundi caudales | 7 | auf der Ventralseite der Trachea vor dem Brusteingang |
| <u>Lc. axillare:</u> Nl. axillaris proprius | 8 | medial am Schulterblatt, zwischen V. thoracica lateralis und V. axillaris |
| Nll. axillares accessorii | 9 | in Höhe des 3. bis 6. Interkostalraumes entlang der V. thoracica lateralis |
| <u>Lc. thoracicum ventrale:</u> Nl. sternalis cranialis | 10 | medial am Brustbein im Bereich des 2. evtl. bis 4. Rippenknorpels |

Tabelle 9.3 (Fortsetzung):

| <u>Lymphzentrum:</u> Lymphknoten | Nr. | Lokalisation |
|---|----------------------|---|
| <u>Lc. mediastinale:</u> Nll. mediastinales craniales | 11 | präkardiales Mittelfell |
| <u>Lc. bronchale:</u> Nl. bifurcationis dexter, sinister, medius | 12 | am Übergang der Luftröhre in die Stammbronchien sind rechts, links und kaudal je ein, gelegentlich auch zwei Knoten zu finden |
| <u>Lc. lumbale:</u> Nll. lumbales aortici | 13 | zu beiden Seiten der Aorta abdominalis im Bereich der A. renalis |
| <u>Lc. coeliacum:</u> Nll. lienales Nll. gastrici Nll. hepatici Nl. pancreaticoduodenalis | 14 15 16 17 | entlang der V. lienalis kleine Krümmung des Magens von der Kardia bis zum Pylorus um die V. portae Anfangsbereich des Duodenums, an der V. pancreaticoduodenalis |
| <u>Lc. mesentericum craniale:</u> Nll. jejunales Nll. caecales Nll. colici | 18 19 20 | von der Gekrösewurzel bis ins Mesojejunum auf beiden Seiten des Blinddarmes im Gekröse des Colon ascendens und Colon transversum |
| <u>Lc. mesentericum caudale:</u> Nll. mesenterici caudales | 21 | im Gekröse des Colon descendens |
| <u>Lc. iliosacrale</u> Nll. iliaci mediales Nll. sacrales | 22 23 | zu beiden Seiten der Aorta abdominalis vor der Aortenaufzweigung an den Aa. iliacae internae, unmittelbar nach dem Abgang aus der Aorta abdominalis |

Tabelle 9.3 (Fortsetzung):

| <u>Lymphzentrum:</u> Lymphknoten | Nr. | Lokalisation |
|--|-----|---|
| <u>Lc. inguinale superficiale:</u> NI. inguinalis superficialis | 24 | im Fettgewebe im Bereich des Zwischenschenkelspaltes |
| NI. epigastrici caudales | 25 | an der ventralen Bauchwand |
| <u>Lc. ischiadicum:</u> NI. ischiadicus | 26 | an der A. und V. glutea caudalis |
| <u>Lc. popliteum:</u> NI. popliteus superficialis | 27 | subkutan in der Kniekehle |

Tabelle 9.4: Katzen mit feuchter oder trockener FIP sowie abdominaler und/oder thorakaler Form der FIP

| feuchte FIP TgbNr.: | trockene FIP TgbNr.: | FIP-Veränderungen in der Bauchhöhle | FIP-Veränderungen in der Brusthöhle |
|------------------------|-------------------------|--|--|
| 1668/99 | | 1668/99 | |
| 1674/99 | | 1674/99 | |
| 1891/99 | | 1891/99 | 1891/99 |
| 2024/99 | | 2024/99 | |
| 2066/99 | | 2066/99 | |
| 2067/99 | | 2067/99 | |
| 2085/99 | | 2085/99 | 2085/99 |
| 2095/99 | | 2095/99 | 2095/99 |
| 2139/99 | | 2139/99 | 2139/99 |
| 54/00 | | 54/00 | |
| | 116/00 | 116/00 | 116/00 |
| | 137/00 | 137/00 | 137/00 |
| 149/00 | | 149/00 | |
| 234/00 | | 234/00 | |
| 267/00 | | 267/00 | |
| 391/00 | | 391/00 | 391/00 |
| | 447/00 | 447/00 | |
| | 564/00 | 564/00 | 564/00 |
| 587/00 | | 587/00 | 587/00 |
| 630/00 | | | 630/00 |
| | 713/00 | 713/00 | 713/00 |
| | 837/00 | 837/00 | |
| 844/00 | | 844/00 | 844/00 |
| 941/00 | | 941/00 | 941/00 |
| 972/00 | | 972/00 | |
| 985/00 | | 985/00 | |
| 1091/00 | | 1091/00 | 1091/00 |
| 1323/00 | | 1323/00 | 1323/00 |
| 2256/00 | | 2256/00 | |

Tabelle 9.4 (Fortsetzung):

| feuchte FIP TgbNr.: | trockene FIP TgbNr.: | FIP-Veränderungen in der Bauchhöhle | FIP-Veränderungen in der Brusthöhle |
|------------------------|-------------------------|--|--|
| 2315/00 | | 2315/00 | |
| 2316/00 | | 2316/00 | |
| 2425/00 | | 2425/00 | 2425/00 |
| 2427/00 | | 2427/00 | |
| 27/01 | | 27/01 | |
| 51/01 | | 51/01 | 51/01 |
| 257/01 | | 257/01 | 257/01 |
| 281/01 | | 281/01 | 281/01 |
| | 965/01 | 965/01 | 965/01 |
| | 977/01 | 977/01 | 977/01 |
| 994/01 | | 994/01 | |

Tabelle 9.5: Morphologische Veränderungen der einzelnen Lymphknoten

| TgbNr. | gran. L.a. | gran. nekr. L.a. | nekr. L.a. | fibr. P-L.a. | nekr. P-L.a. | fibr. nekr. P-L.a. | gran. P-L.a. |
|---------|-----------------|---|------------------------|--------------|--------------|--------------------|---------------------|
| 1891/99 | 5,8 10,13, 19, | 14,15,16, 17,18,20, 21,24 | | | | 10 | |
| 2024/99 | | | | 17,18,20 | | 14 | |
| 2066/99 | | | 7,18,19 | | | | |
| 2067/99 | | | 7,13,22 | | 18 | 21 | |
| 2085/99 | | | 8,18 | | | | |
| 2095/99 | | | 11,14,15, 17,18,20, 27 | | | | |
| 2139/99 | | 10,15 | 7,10,11,15 | | | | |
| 54/00 | | | 19,20 | | | | |
| 116/00 | | | 10,14, 23 | | | | |
| 137/00 | 15 | 14 | 18,19, 21 | | | | |
| 149/00 | 16,19,20, 23,27 | | | | | | |
| 234/00 | 18 | | 10,15,16, 17,19,20 | 15 | | | |
| 267/00 | | 18 | 13,20,22, 23 | 20 | | 16,17 | |
| 391/00 | | | 2,12, 17,25 | | | | |
| 447/00 | | | 13 | | | | |
| 564/00 | | | 10,17,18, 19,20,27 | | | | |
| 587/00 | | | 10,12,13, 18,19,23 | | | 16 | |
| 630/00 | | | 10,13, 25 | | 11 | | |
| 713/00 | | | 18,19 | | | | |
| 837/00 | | 16 | 18,19,20, 22,23, 24 | | | 18,19,20 | |
| 844/00 | | | 7,11,12,16 | | | | |
| 941/00 | 7 | 7,13,15,16, 17 | | | | | |
| 972/00 | | 2,3,6,8,10, 11,12,13, 14,16,17, 21,22,23, 24,27 | 1,7,16 | | 20 | | 24 |
| 985/00: | | 11,12,17, 18,19,20,2 1,22 | 2,5 | | | 20,21 | |
| 1091/00 | | | | | | | 15+N 17, 18, 19, 21 |
| 1323/00 | | | 12,13,16, 17,18, 19 | | 12 | 16,17,18, 20 | |
| 2256/00 | 19 | | 21 | | | 17,18,20, 21 | |
| 2315/00 | | | 15,18 | | | | |
| 2316/00 | | 15 | 12,19,20, 21 | | | | 13,17 |
| 2425/00 | | | 13,16,18 | 15 | 10 | | 18+N,16, 20 |

Tabelle 9.5 (Fortsetzung):

| TgbNr. | gran. L.a. | gran.nekr. L.a. | nekr. L.a. | fibr. P-La. | nekr. P-L.a. | fibr. nekr. P-L.a | gran. P-L.a. |
|---------|--------------------------------|----------------------|------------|-------------|--------------|-------------------|--------------|
| 2427/00 | | 3 | | | 18,19 | 19,20,21 | |
| 27/01 | | 23 | | | | 19,20 | |
| 51/01 | | 22,24,25, 26,27 | 13 | | | | |
| 281/01 | | | 18 | 16 | | 17,18,19, 20,21 | |
| 965/01 | 3,4,7,8,10, 11,13,16, 18,22,23 | 6,12,15,19, 20,21,25 | | | | | |
| 977/01 | 5,6,7,8,9,1 1,18,19,21, 25 | 8,9,11,12, 13 | 16,18, 19 | | | | |
| 994/01 | 10,18 | 16,20,21, 23 | | | | 15,16,17 | 18,19,20, 21 |

1: NI. parotideus, 2: NII. mandibulares et mandibulares acc., 3: NI. retropharyngeus med., 4: NII. retropharyngei lat., 5: NII. cervicales sup. dors., 6: NI. cervicalis sup. ventr., 7: NII. cervicales prof. caud., 8: NI. axillaris proprius., 9: NII. axillares acc., 10: NI. sternalis cran., 11: NII. mediastinales cran., 12: NI. bifurcationis dexter, sinister, medius, 13: NII. lumbales aortici, 14: NII. lienales, 15: NII. gastrici, 16: NII. hepatici, 17: NI. pancreaticoduodenalis, 18: NII. jejunales, 19: NII. caecales, 20: NII. colici, 21: NII. mesenterici caud., 22: NII. iliaci med., 23: NII. sacrales, 24: NI. inguinalis sup., 25: NII. epigastrici caud., 26: NI. ischiadicus, 27: NI. popliteus sup.

L.a.: Lymphadenitis; P-L.a.: Perilymphadenitis; gran.: granulomatös(e); nekr.: nekrotisierend(e); fibr.: fibrinös(e); TgbNr.: Tagebuchnummer; +N: mit Nekrose

Tabelle 9.6: Lymphknoten der Katze und ihr tributäres Gebiet (nach Vollmerhaus 1996)

| Lymphknoten | Tributäres Gebiet |
|--|--|
| 1. Nodus lymphaticus (NI). parotideus | oberes und teils auch unteres Augenlid, Ohrspeicheldrüse und weitere Teile der oberen Kopfhälfte |
| 2. NII. mandibulares und NII. mandibulares acc. | Ober- und Unterlippe, Kinngegend, Mundhöhle, Backendrüsen, Augenlider, teilweise Durchflusslymphe vom NII. parotideus und von den NII. retropharyngei lat. |
| 3. NI. retropharyngeus med. | Mundhöhle, Zunge, prox. Halsteil des Oesophagus und der Trachea, Gland. thyreoidea, Gland. mandibulares und teilweise Gland. parotis sowie Durchgangslymphe von allen Kopflymphknoten |
| 4. NII. retropharyngei lat. | Ohrgegend, Ohrspeicheldrüse, in einigen Fällen Lippen und Augenlider, Oberfläche des Platysma und weitere Gebiete der oberen Kopfhälfte und des Nackens |
| 5. NII. cervicales sup. dors. | dorsale Halsgegend und Vorderextremität, Durchgangslymphe vom NI. cervicalis sup. ventr., in einigen Fällen auch vom NI. retropharyngeus med. und von den NII. retropharyngei lat. |
| 6. NI. cervicalis sup. ventr. | ventrale Halsgegend, Brustbeingegegend sowie Durchflusslymphe vom Lc. mandibulare und von den NII. retropharyngei lat., teilweise auch vom NI. retropharyngeus med. |

Tabelle 9.6 (Fortsetzung):

| Lymphknoten | Tributäres Gebiet |
|--|--|
| 7. Nll. cervicales prof. caud. | Luftröhre, Speiseröhre, Schilddrüse, Durchflusslymphe von Knoten des Lcc. mediastinale, bronchale und thoracicum ventrale, auch Nebenäste des Mündungsteils des Truncus jugularis treten in die Knoten ein |
| 8. Nl. axillaris prop. | Haut und Unterhaut an der medialen Fläche von Ober- und Unterarm, der lat. Brustwand und gelegentlich der palmaren Fläche der Vordergliedmaße, Durchgangslymphe von den Nll. axillares acc. |
| 9. Nll. axillares acc. | Haut an der Innenseite von Ober- und Unterarm, Regio lumbalis und seitliche und dorsale Brustwand, Lymphgefäße vom Gesäuge |
| 10. Nl. sternalis cran. | ventrale Brust- und Bauchwand, Brustfell, Zwerchfell und Herzbeutel, Durchflusslymphe von den Nll. mediastinales cran. und Nll. cervicales prof. caud. |
| 11. Nll. mediastinales cran. | Herz, Trachea, Thymus, Oesophagus, Brustfell, Herzbeutel, Durchflusslymphe vom Nl. sternalis cran., Lc. bronchale, gelegentlich auch Nebenast des Ductus thoracicus |
| 12. Nl. bifurcationis dexter, sinister, medius | vor allem Lunge, auch Herz, Herzbeutel, Mittelfell und Zwerchfell |

Tabelle 9.6 (Fortsetzung):

| Lymphknoten | Tributäres Gebiet |
|-------------------------------|--|
| 13. NII. lumbales aortici | Zwerchfell, Nieren, Nebennieren, dorsale Bauchwand, Eierstock, Eileiter und Uterus bzw. Hoden, Durchgangslymphpe von einigen Lymphgefäßen des Lc. coeliacum, Lc. mesentericum cran. und Lc. mesentericum caud. |
| 14. NII. lienales | Milz, große Krümmung des Magens, linker Pankreasschenkel |
| 15. NII. gastrici | Magen, Leber, Speiseröhre |
| 16. NII. hepatici | Leber, große Krümmung des Magens, Speiseröhre, Zwerchfell, linker Schenkel und Mittelteil des Pankreas, Pars cran. duodeni, Durchgangslymphpe von allen peripheren Knoten des Lc. coeliacum |
| 17. NI. pancreaticoduodenalis | Magenausgang, Duodenum, Mittelteil und rechter Schenkel des Pankreas |
| 18. NII. jejunales | gesamter Dünndarm und Mittelteil des Pankreas, Durchflusslymphpe von den NII. mesenterici caud. |
| 19. NII. caecales | Caecum, Ileum, Durchflusslymphpe von benachbarten NII. colici |
| 20. NII. colici | Ileum, Colon ascendens, Colon transversum, und teilweise Colon descendens, auch Caecum, Durchgangslymphpe von den NII. mesenterici caud. und NII. jejunales |
| 21. NII. mesenterici caud. | Colon descendens und Rectum |
| 22. NII. iliaci med. | Beckenwand, Beckengliedmaße, auch Uterus und evtl. Eierstock bzw. Hoden, Harnblase, Durchgangslymphpe von allen noch folgenden Lymphknoten bzw. Lymphzentren |

Tabelle 9.6 (Fortsetzung):

| | |
|----------------------------|---|
| Lymphknoten | Tributäres Gebiet |
| 23.Nll. sacrales | Rectum, Uterus, Vagina, Harnblase, Harnröhre, Beckenwand, Beckenausgang, Schwanz, Beckengliedmaße |
| 24. Nl. inguinalis sup. | Lymphgefäße der Regio inguinalis und der Regio glutaeta, beim weiblichen Tier hintere Hälfte des Gesäuges |
| 25. Nll. epigastrici caud. | kaudaler Abschnitt der ventralen Bauchwand und Subkutis des Oberschenkels |
| 26. Nl. ischiadicus | Kutis, Subkutis und Faszien des Oberschenkels, Lymphgefäße der Regio analis, auch tiefere Lymphgefäße der Hintergliedmaße, Durchgangslymphde des Nl. popliteus sup. |
| 27. Nl. popliteus sup. | Fuß der Hintergliedmaße, Kutis und Subkutis des Unterschenkels |

Tabelle 9.7: FIP-Katzen, histologisch und immunhistologisch veränderte Lymphknoten sowie Veränderungen im tributärem Gebiet

| Fall | Lymphknoten mit FIP-Läsionen | Lymphknoten FCoV-Antigen-positiv | histologische Veränderungen im tributärem Gebiet |
|---------------------|-------------------------------|----------------------------------|--|
| 1 TgbNr. 1668/99 | - | - | plasmazellreiche, fibr.-nekrot. Perihepatitis, hgr. gran.-nekrot. Nephritis, herdf. Nekrosen in der Milz, größere Gefäße in Leber und Milz voller nekrotischer Entzündungszellen gran.-nekrot. Pneumonie |
| 2 TgbNr. 1674/99 | 2 (Vaskulitis) - - - | - 12 17, 18 - | - - gran. Serositis des Darms Gehirn: herdf. perivaskuläre gran. Meningitis, Leber. fibr.-nekrot., teilweise gran. Entzündung mit Vaskulitis, Milz: fibr.-gran. Perisplenitis |

Tabelle 9.7 (Fortsetzung):

| Fall | Lymphknoten mit FIP-Läsionen | Lymphknoten FCoV-Antigen-positiv | histologische Veränderungen im tributärem Gebiet |
|---------------------|--|---|---|
| 3 TgbNr: 1891/99 | 5 10 13 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 24 - | - - - - - | Auge (über Lc. retropharyngeum): herdf. gran.-nekrot. Entzündung exsudative, teils gran.-nekrot. Pleuritis gran.-nekrot. Nephritis - Gehirn: gran. Meningitis und Plexuschorioiditis |
| 4 TgbNr: 2024/99 | 14, 17, 18, 19 (Peri-L.a.) | - | Bauchwand, Netz, Leber, Darm: subakute bis chronische Peritonitis mit subserösen lymphoplasmazellulären Infiltraten und herdf. gran.-fibr.-nekrot. Entzündung |
| 5 TgbNr: 2066/99 | - 14, 17, 18, 19, 21 - - | 2, 6, 9 14, 17, 18, 19, 21 25, 27 - | - Abdomen: hgr. diffuse fibr. Peritonitis, Darm: gran. Serositis - Leber: perivaskuläre lymphohistiozytäre Infiltrate, Granulome, herdf. Ansammlung von Lymphozyten und Plasmazellen, herdf. gran. Serositis |
| 6 TgbNr: 2067/99 | 7 13, 22 - - 18 (Peri-L.a.) 21 | - - 14 15, 16 (Peri-L.a.), 19 - 21 (Peri-L.a.) | - Abdomen: hgr. diffuse fibr. Peritonitis Milz: gran. Perisplenitis Leber: fibr. Perihepatitis, Dünndarm: gran. Serositis Dünndarm: gran. Serositis - |

Tabelle 9.7 (Fortsetzung):

| Fall | Lymphknoten mit FIP-Läsionen | Lymphknoten FCoV-Antigen-positiv | histologische Veränderungen im tributärem Gebiet |
|---------------------|---|---|--|
| 7 TgbNr: 2085/99 | 8 18 - - - - - - - - | 8 18 9, 22, 24, 25, 27 10, 11, 12 13 14 15 16 17, 18, 20 19, 21, 23 | - Darm: gran. Serositis - Thorax: ca. 10 ml seröse Pleuritis Netz, Bauchwand: gran. Entzündung, Darm: gran. Serositis Pankreas: gran. Pankreatitis Leberkapsel: gran. Entzündung Leberkapsel: gran. Entzündung, Pankreas: gran. Pankreatitis, Darm: gran. Serositis Pankreas: gran. Pankreatitis, Darm: gran. Serositis Darm: gran. Serositis |
| 8 TgbNr: 2095/99 | - 10, 11 13 14 15 - 17 18, 20, 27 - - - | 2, 3, 5, 8 10, 11 13 14 15 16 - 18, 20, 27 21, 26 23 - | - Thorax: fibr. Pleuritis Abdomen: fibr.-gran. Peritonitis Milz: herdf. Nekrosen Leber: hgr. nekrot. Hepatitis und fibr. Perihepatitis Leber: hgr. nekrot. Hepatitis und fibr. Perihepatitis - - - Harnblase: herdf. gran.-nekrot. Serositis Lunge: herdf. Nekrosen, Gehirn: herdf. gran.-nekrot. Vaskulitis in der Leptomeninx |
| 9 TgbNr: 2139/99 | 7 - 10, 11 - - - - | - 8 10, 11, 12 15, 16 17, 19, 20, 22 24 - | Thorax: fibr. Pleuritis, Pleura pulmonalis: gran. Entzündung - Thorax: fibr. Pleuritis, Pleura pulmonalis: gran. Entzündung Thorax: fibr. Pleuritis, Pleura pulmonalis: gran. Entzündung Leber: gran. Entzündung Abdomen: fibr.-gran. Peritonitis - Gehirn: hgr. gran., überwiegend plasmazelluläre Leptomeningitis (auch Rückenmark, mit Ganglionitis) |

Tabelle 9.7 (Fortsetzung):

| Fall | Lymphknoten mit FIP-Läsionen | Lymphknoten FCoV-Antigen-positiv | histologische Veränderungen im tributärem Gebiet |
|---------------------|------------------------------|----------------------------------|--|
| 10 TgbNr: 54/00 | 18 | 18 | Abdomen: fibr. Peritonitis, Darm: ausgeprägte gran.-nekrot. Entzündung mit stellenweise massiven Fibrinauflagerungen |
| | 19, 20 | - | Abdomen: fibr. Peritonitis, Darm: ausgeprägte gran.-nekrot. Entzündung mit stellenweise massiven Fibrinauflagerungen |
| | - | - | Niere, Leberkapsel: ausgeprägte gran.-nekrot. Entzündung mit stellenweise massiven Fibrinauflagerungen; Gehirn: hgr. gran.-nekrot. an Gehirn und allen Rückenmarksabschnitten, daneben herdf. perivaskuläre mononukleäre Infiltrate an der Oberfläche des Hirnparenchyms, sowie dezente gran.-nekrot. Plexuschorioiditis |
| 11 TgbNr: 116/00 | 10, 12 | - | Lunge: chron. eitrig-nekrot. Pleuritis mit plasmazellulärer Infiltration der Lungenparenchymperipherie |
| | 14 | - | Milz: fibr.-lymphozytäre Perisplenitis |
| | 16 | - | Leber: herdf. gran-Entzündung, Perivaskulitis |
| | 23 | - | - |
| | - | - | Niere: herdf. eitrig-nekrot. Entzündung mit zahlreichen Plasmazellen, Gehirn: lymphoplasmahistiozytäre Infiltration der Leptomeninx und Perivaskulitis, im Bereich der Medulla oblongata hgr. eitrig-nekrot. Meningitis und hgr. plasmazelluläre Infiltration, thrombosierte Lymphgefäße, Plexuschorioiditis; Auge: Konjunktiva: lymphoplasmahistiozytäre Infiltrate, ebenso Ziliarkörper und Iris |

Tabelle 9.7 (Fortsetzung):

| Fall | Lymphknoten mit FIP-Läsionen | Lymphknoten FCoV-Antigen-positiv | histologische Veränderungen im tributärem Gebiet |
|------------------------------------|---|---|--|
| 11 TgbNr: 116/00 Fortsetzung | | | perivaskuläre Infiltrate in Retina und Sklera; RM: chron. eitrig-nekrot. Leptomeningitis |
| 12 TgbNr. 137/00 | 10 15(Peri-L.a.) 16 17, 19, 21, 18 - | - - - - 18 - | Lunge: gran. Pneumonie (über Nll. mediastinales cran.) Abdomen: gran. Peritonitis, Leber: gran. Hepatitis Abdomen: gran. Peritonitis, Leber: gran. Hepatitis, Darm: eitrig-nekrot. Enteritis Abdomen: gran. Peritonitis, Darm: eitrig-nekrot. Enteritis Abdomen: gran. Peritonitis, Darm: eitrig-nekrot. Enteritis Milz: chron. fibr.-nekrot. Perisplenitis; Gehirn: ggr. lymphohistiozytäre Infiltration der Leptomeninx; RM: im Lumbalbereich dezente lymphohistiozytäre Infiltration der Leptomeninx |
| 13 149/00 | - 3 - 16 18, 19, 27 20, 23 - | 2 - 10, 12, 15 16 - 20, 23 21, 22 | - - - Leber: multiple frische Nekrosen, teilweise mit Beteiligung neutrophiler Granulozyten - - - |
| 14 TgbNr: 234/00 | 10, 15 16, 17, 19, 20 18 | - 16, 17, 19, 20 - | - Darm: fibr.-eitrig Serositis und gran. Enteritis, Peritoneum: fibr.-nekrot. Peritonitis Darm: fibr.-eitrig Serositis und gran. Enteritis, Peritoneum: fibr.-nekrot. Peritonitis |
| 15 TgbNr:267/00 | 13, 16 (Peri-L.a.), 17, 19, 20, 21 18 22, 23 | - 18 - | Peritoneum, Leber, Milz, Zwerchfell: fibr.-nekrot. Entzündung - - |

Tabelle 9.7 (Fortsetzung):

| Fall | Lymphknoten mit FIP-Läsionen | Lymphknoten FCoV-Antigen-positiv | histologische Veränderungen im tributärem Gebiet |
|---------------------|--|--|---|
| 16 TgbNr: 391/00 | 2, 26 - 6, 25 12 17 - | 2, 26 3, 8, 22, 23 - - 17 - | - - - Thorax: gran. Pleuritis; Lunge: flächenhafte gran.-nekrot. Pleuritis und herdf. gleichartige Pneumonie mit deutlichen Fibrinablagerungen Abdomen: ausgeprägte gran. Peritonitis, Darm: gran.-nekrot. Serositis mit Fibrinablagerung Milz, Niere: ausgeprägte gran.-nekrot. Entzündung mit Fibrinablagerung |
| 17 TgbNr. 447/00 | 13 16, 17 - | - - - | Niere: fibr.-nekrot., teils gran. Nephritis - Gehirn: fibr.- nekrot. Meningoencephalochorioiditis und Myelitis |
| 18 TgbNr. 564/00 | 10 - 16 17 18 19, 20 27 - | - 11 - - - - 19, 20 27 - | Lunge: gran. Pneumonie Lunge: gran. Pneumonie Leber: herdf. granulomatöse Entzündung, gemischtzellige periportale Infiltration - Kolon: granulomatöse Infiltration v.a. Tunica muscularis (über NII. mesenterici) Kolon: granulomatöse Infiltration v.a. Tunica muscularis (über NII. colici) - Auge: gran. Iridozyklitis und Chorioiditis |

Tabelle 9.7 (Fortsetzung):

| Fall | Lymphknoten mit FIP-Läsionen | Lymphknoten FCoV-Antigen-positiv | histologische Veränderungen im tributärem Gebiet |
|---------------------|---|---|---|
| 19 TgbNr: 587/00 | - 10, 12 13, 23 - 16 (Peri-L.a.) - 18, 19 | 2 10, 12 13, 23 14, 15 16 17 18, 19 | - Lunge: fibr.-eitrig Pleuritis und Pneumonie, thrombosierte Gefäße - - Pankreas: fibr.-eitrig-nekrot. Peripankreatitis Abdomen: fibr.-nekrot. Peritonitis Abdomen: fibr.-nekrot. Peritonitis |
| 20 TgbNr: 630/00 | 10, 11, 12 13, 25 - | 10, 11, 12 13, 25 18 | Thorax: fibr. Pleuritis, Lunge: flächige nekrotisierende Pleuritis - - |
| 21 TgbNr: 713/00 | 18, 19 - | 18, 19 - | Darm: teils gran., teils nekrot. Entzündung Lunge, Leber, Niere, Milz: teils gran., teils nekrot. Entzündung |
| 22 TgbNr: 837/00 | - 16 18, 19, 20 22, 23 | 15 16 18, 19, 20 - | - Abdomen: exsudative Peritonitis Abdomen: exsudative Peritonitis, Darm: eitrig Serositis - |
| 23 TgbNr: 844/00 | 7, 11, 12 - 16 21 - | - 15 - 21 - | Thorax: fibr. Pleuritis; Lunge: herdf. fibr.-gran.-nekrot. Pleuritis und gran.-nekrot. Pneumonie - - - Niere: herdf. gran.-nekrot. Nephritis |
| 24 TgbNr: 941/00 | 7 13 15 16 17 - | - - - 16 - 18, 19 | Thorax: fibr.-gran. Pleuritis; Lunge: fibr.-nekrot. Pleuritis Zwerchfell: gran. Phrenitis Leber: herdf. gran. Hepatitis Leber: herdf. gran., teils eitrig Hepatitis - - |

Tabelle 9.7 (Fortsetzung):

| Fall | Lymphknoten mit FIP-Läsionen | Lymphknoten FCoV-Antigen-positiv | histologische Veränderungen im tributärem Gebiet |
|----------------------|---|---|---|
| 25 TgbNr: 972/00 | 1, 2, 3, 6 7, 10, 11, 12 8 13 14 16 17, 20, 21 22, 23, 24, 27 - | - - - - 14 - - - - | Auge: Fibrin in vorderer Augenkammer (Lunge: eitrige Pneumonie) - Abdomen: fibr. Peritonitis, Niere: fibr.-nekrot. Nephritis, Zwerchfell: gran. Phrenitis Abdomen: fibr. Peritonitis Abdomen: fibr. Peritonitis, Leber: chron. pyogran. Hepatitis; hgr. fibr. Perihepatitis Abdomen: fibr. Peritonitis - Gehirn: lymphoplasmazelluläre, Meningitis und Enzephalitis |
| 26 TgbNr: 985/00 | 2, 5, 11 12 17, 18, 19, 20, 21 - - 22 - | - - - 16 18 - - | - Zwerchfell: gran. Phrenitis Abdomen: fibr.-gran. Peritonitis, Darm: gran. Serositis Leber: gran. Hepatitis; Abdomen: fibr.-gran. Peritonitis, Darm: gran. Serositis Abdomen: fibr.-gran. Peritonitis, Darm: gran. Serositis - Milz: gran. Perisplenitis |
| 27 TgbNr: 1091/00 | - - 15, 17, 18, 19, 20, 21 - | 10 14 15, 17, 18, 19, 20, 21 22, 23 | - Milz: ausgeprägte gran.-nekrot. Entzündung mit stellenweise deutlicher Fibrinablagerung Abdomen: fibr.-gran. Peritonitis - |
| 28 TgbNr: 1323/00 | - 12 13 14 | 10 12 13 14 | Lunge: flächige gran.-nekrot. Pleuritis, herdf. tiefgehende gran.-nekrot. Pneumonie Lunge: flächige gran.-nekrot. Pleuritis, herdf. tiefgehende gran.-nekrot. Pneumonie Niere: herdf. gran. Vaskulitis; Abdomen: fibr.-gran.-nekrot. Peritonitis Milz: herdf. gran. nekrot. Splenitis, Abdomen: fibr.-gran.-nekrot. Peritonitis |

Tabelle 9.7 (Fortsetzung):

| Fall | Lymphknoten mit FIP-Läsionen | Lymphknoten FCoV-Antigen-positiv | histologische Veränderungen im tributärem Gebiet |
|-------------------------------------|------------------------------|----------------------------------|---|
| 28 TgbNr: 1323/00 Fortsetzung | 16 | 16 | Leber: herdf. tiefgehende gran.-fibr.-nekrot. Hepatitis und flächige Perihepatitis, Abdomen: fibr.-gran.-nekrot. Peritonitis |
| | 17, 18, 20 | 17, 18, 20 (Peri-L.a.) | Abdomen: fibr.-gran.-nekrot. Peritonitis |
| | 19 | - | Abdomen: fibr.-gran.-nekrot. Peritonitis |
| | - | - | Gehirn: in einer Lokalisation gran.-nekrot. Meningitis mit herdf. Fibrinablagerung |
| 29 2256/00 | 17, 18 | - | Abdomen: fibr. Peritonitis, Darm: fibr., lymphoplasmahistiozytäre Serositis, Pankreas: fibr. Serositis, herdf. ins Parenchym ziehend |
| | 19, 20 | - | Abdomen: fibr. Peritonitis, Darm. fibr., lymphoplasmahistiozytäre Serositis |
| | 21 | 21 | Abdomen: fibr. Peritonitis, Darm. fibr., lymphoplasmahistiozytäre Serositis |
| | - | - | Milz: fibr. nekrot. Perisplenitis, Leber: fibr. Perihepatitis, Zwerchfell: pars abdominalis: fibr., lymphoplasmahistiozytäre Entzündung |
| 30 TgbNr. 2315/00 | 15 | - | Abdomen: fibr.-gran.-nekrot. Peritonitis |
| | 18 | 18 | Abdomen: fibr.-gran.-nekrot. Peritonitis |
| | - | 26 | - |
| 31 TgbNr: 2316/00 | 12 | - | - |
| | 15, 16 (Peri-L.a.), 17 | - | Abdomen: fibr.-gran.-nekrot. Peritonitis |
| | 18, 19, 20 | 18, 19, 20 | Abdomen: fibr.-gran.-nekrot. Peritonitis |
| | 21 | - | Abdomen: fibr.-gran.-nekrot. Peritonitis |
| | - | 22, 23 | - |
| - | - | - | Niere: zahlreiche lymphoplasmazelluläre Infiltrate in der Rinde |

Tabelle 9.7 (Fortsetzung):

| Fall | Lymphknoten mit FIP-Läsionen | Lymphknoten FCoV-Antigen-positiv | histologische Veränderungen im tributärem Gebiet |
|----------------------|------------------------------|----------------------------------|--|
| 32 TgbNr: 2425/00 | - | 1, 2, 6, 7 | - |
| | 10 | 10 | Lunge: herdf. gran.-nekrot. Vaskulitis |
| | 12 | - | Lunge: herdf. gran.-nekrot. Vaskulitis |
| | 13 | 13 | Abdomen: fibr.-gran. Peritonitis, Niere: gran.-nekrot. Entzündung |
| | 15, 16 | 15, 16 | Abdomen: fibr.-gran. Peritonitis, Leber: flächige fibr. Perihepatitis, herdf. gran. Hepatitis und Vaskulitis |
| | - | 17 | Abdomen: fibr.-gran. Peritonitis, Dünndarm: herdf. gran. Serositis |
| | 18, 20 | 18, 20 | Abdomen: fibr.-gran. Peritonitis, Dünndarm: herdf. gran. Serositis |
| | - | 19 | Abdomen: fibr.-gran. Peritonitis, Dünndarm: herdf. gran. Serositis |
| | - | 21 | Abdomen: fibr.-gran. Peritonitis |
| | - | 22, 23 | Harnblase: fibr.-gran. Serositis |
| - | 25 | - | |
| - | - | - | RM: im Lendenmark ggr. paravenöse mononukleäre Infiltrate |
| 33 TgbNr: 2427/00 | 3, 10 | - | - |
| | - | 4, 7 | - |
| | - | 16 | Leber: gran.-fibr.-nekrot. Serositis; Abdomen, Darm: gran.-fibr.-nekrot. Serositis |
| | - | 17 | Abdomen, Darm: gran.-fibr.-nekrot. Serositis, herdf. gran. Vaskulitis im Gekröseansatz |
| | 18, 19, 20, 21 | 18, 19, 20, 21 | Abdomen, Darm: gran.-fibr.-nekrot. Serositis, herdf. gran. Vaskulitis im Gekröseansatz |
| | - | 22 | Harnblase: fibr.-gran. Serositis |
| - | - | - | Milz: gran.-fibr.-nekrot. Serositis |

Tabelle 9.7 (Fortsetzung):

| Fall | Lymphknoten mit FIP-Läsionen | Lymphknoten FCoV-Antigen-positiv | histologische Veränderungen im tributärem Gebiet |
|---------------------|--|---|---|
| 34 TgbNr: 27/01 | - 13 18, 19, 20 23 - | 5 - 18, 19, 20 (Peri-L.a.) - - | - Abdomen: fibr. Peritonitis; Darm: eitrig-fibr.-nekrot. Serositis (über Lc. coeliacum und Lc. mesentericum cran.) Abdomen: fibr. Peritonitis; Darm: fibr.-nekrot. Serositis Blase: gran. Serositis Gehirn: lymphohistiozytäre Meningitis |
| 35 TgbNr: 51/01 | - 13 - 22, 24, 25, 26 - 27 - | 10 13 21 22, 24, 25, 26 23 27 - | Lunge: gran.-nekrot. Vaskulitis Zwerchfell, Peritoneum: gran.- nekrot. Entzündung, Darm: perivaskuläre lymphoplasmazelluläre Infiltrate Peritoneum: gran.-nekrot. Entzündung, Darm: perivaskuläre lymphoplasmazelluläre Infiltrate - - - Leber: gran.-nekrot. Entzündung mit Fibrinablagerung; Niere: gran.- nekrot. Nephritis |
| 36 TgbNr: 257/01 | - - | 6 - | - Pleura: fibr.-nekrot. Pleuritis; Niere: herdf. fibr.-nekrot. teils gran. Nephritis |
| 37 TgbNr: 281/01 | 1 17 18, 19, 20, 21 - | - 17 (Peri-L.a.) - - | - Abdomen, Darm: fibr.-gran.- nekrot. Entzündung Abdomen, Darm: fibr.-gran.- nekrot. Entzündung Leber, Milz: fibr.-gran.-nekrot. Entzündung, Niere, Lunge: herdf. gran.-nekrot. Entzündung, Gehirn/RM: massive herdf. gran.-nekrot. Leptomeningitis v.a. um RM, mit Infiltration der Plexus und herdf. perivaskulärer mononukleärer Infiltration |

Tabelle 9.7 (Fortsetzung):

| Fall | Lymphknoten mit FIP-Läsionen | Lymphknoten FCoV-Antigen-positiv | histologische Veränderungen im tributärem Gebiet |
|---------------------|--|--|---|
| 38 TgbNr: 965/01 | 2, 4, 6 3, 5, 8 7, 12 10, 11 13 15 16 18 19, 20 21, 22, 23, 25 - | 2, 4, 6 - - 10, 11 - - 16 - 19, 20 - - | - - Lunge: teils gefäßassoziierte Granulome Lunge: teils gefäßassoziierte Granulome Niere: ausgeprägte, teils gefäßassoziierte gran.-nekrot. Entzündung Leber: teils gefäßassoziierte Granulome Leber: teils gefäßassoziierte Granulome - - - Milz: teils gefäßassoziierte Granulome; Gehirn: massive gran.-nekrot. Meningoenzephalitis mit deutlich gefäßassoziierten Granulomen in der Leptomeninx und Plexuschorioiditis sowie des ventrikelnahen Parenchyms, RM: dezente Granulome; v.a. gefäßassoziiert im Bereich der Leptomeninx |
| 39 TgbNr: 977/01 | - 5, 6 7, 11, 12 8, 9 13 14 16 18, 19, 21 25 - | 2 - 7, 11, 12 8, 9 13 14 16 18, 19, 21 25 - | Auge: gran.-nekrot. Chorioiditis - Lunge: gran. Pneumonie - Niere: gran. Nephritis; Peritoneum: gran. Peritonitis Peritoneum: gran. Peritonitis Leber: gran. Hepatitis, Abdomen: gran. nekrot. Peritonitis Abdomen: gran.-nekrot. Peritonitis - Gehirn: dezente gran.-nekrot. Entzündung um ein Gefäß der Leptomeninx sowie um mehrere Gefäße des Neuropils, daneben vereinzelt Parenchyminfiltrate |

Tabelle 9.7 (Fortsetzung):

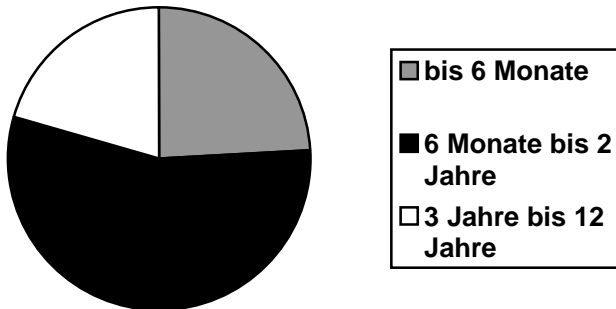
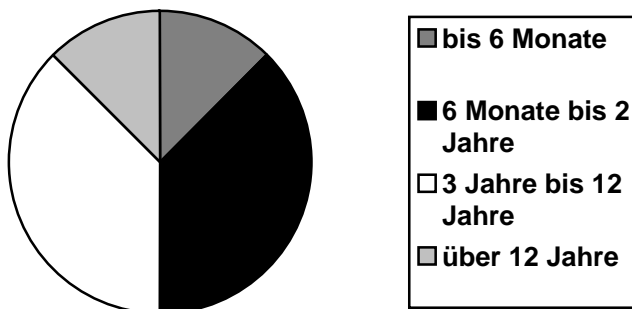
| Fall | Lymphknoten mit FIP-Läsionen | Lymphknoten FCoV-Antigen-positiv | histologische Veränderungen im tributärem Gebiet |
|---------------------|------------------------------|----------------------------------|---|
| 40 TgbNr: 994/01 | 10 | - | - |
| | 15 | 15 (Peri-L.a.) | Abdomen: fibr. Peritonitis, Leber: ausgeprägte gran.-nekrot. Entzündung mit flächenhaften Fibrinauflagerungen |
| | 16 | - | Abdomen: fibr. Peritonitis, Leber: ausgeprägte gran.-nekrot. Entzündung mit flächenhaften Fibrinauflagerungen; Pankreas: herdf. gran.-nekrot. Entzündung |
| | 18 | - | Abdomen: fibr. Peritonitis |
| | 19, 20, 21 | 19, 20, 21 | Abdomen: fibr. Peritonitis |
| | - | 22 | - |
| | 23 | 23 | - |
| - | - | - | Milz: ausgeprägte gran.-nekrot. Entzündung mit flächenhaften Fibrinauflagerungen |

Tabelle 9.8: Liste der untersuchten Lymphknoten

| Lymphknoten-Nummer | Lymphknoten |
|--------------------|--|
| 1 | NI. parotideus |
| 2 | NI. mandibulares et mandibulares acc. |
| 3 | NI. retropharyngeus med. |
| 4 | NII. retropharyngei lat. |
| 5 | NII. cervicales sup. dors. |
| 6 | NI. cervicalis sup. ventr. |
| 7 | NII. cervicales prof. caud. |
| 8 | NI. axillaris proprius |
| 9 | NII. axillares accessorii |
| 10 | NI. sternalis cran |
| 11 | NII. mediastinales cran. |
| 12 | NI. bifurcationis dexter, sinister, medius |
| 13 | NII. lumbales aortici |
| 14 | NI. lienalis |
| 15 | NII.gastrici |
| 16 | NII. hepatici |
| 17 | NI. pancreaticoduodenalis |
| 18 | NII. jejunales |
| 19 | NII. caecales |
| 20 | NII. colici |
| 21 | NII. mesenterici caud. |
| 22 | NII. iliaci med. |
| 23 | NII. sacrales |
| 24 | NI. inguinalis sup. |
| 25 | NII. epigastrici caud. |
| 26 | NI. ischiadicus |
| 27 | NI. popliteus sup. |

Tabelle 9.9: Geschlechtsverteilung der FIP- und Kontrollkatzen

| Geschlecht | m | mk | w | wk |
|------------|----|----|----|----|
| FIP-Katzen | 15 | 7 | 16 | 2 |
| Kontrollen | 2 | 3 | 4 | 1 |

Diagramm 9.10: Altersverteilung der FIP- und Kontrollkatzen**FIP-Katzen****Kontrollkatzen**

9.2 Bezugsquellen

Cedarlane Lab. Ltd.; Hornby, Canada

Ratte anti-Maus CD45 Antiserum, CL8990AP

Custom Monoclonals International, Sacramento, CA, USA

Maus anti-felines Coronavirus (Klon FCV 3-70)

Dako Diagnostika, Hamburg

Kaninchen anti-humanes CD3 Antiserum, A0452

Maus anti-myeolid/histiocyte Antigen, MO747

PAP vom Kaninchen, Z0113

Schwein anti-Kaninchen IgG, Z0196

Dianova GmbH, Hamburg

PAP von der Maus, 223005025

Ratte anti-Maus IgG, 415005100

TUF[®] (Target Unmasking Fluid), S1699

Fluka Feinchemikalien GmbH, Neu-Ulm

Imidazol puriss. p.a., 56750

3,3'-Diaminobenzidin-tetrahydrochlorid (DAB) purum p.a., 32750

Tris(hydroxymethyl)-aminomethan, 93352

Kaliumdihydrogenphosphat (KH₂PO₄), 60218

NaCl, 71381

Natriumzitat, purum p.a., 71406

Tris(hydroxymethyl)-aminomethan, 93352

Paraformaldehyd, 76240

Gesellschaft für Labortechnik GmbH (GfL), Burgwedel

Plastikküvetten (Typ 1013)

Leukocyte Antigen Biologie Lab., P.F. Moore, University of California, Davis, CA, USA

Maus anti-felines CD18

Life Science Int. GmbH, Frankfurt/Main

Coverplates™

Sequenza™-Einsätze

Menzel Gläser, Braunschweig

SuperFrost® Plus-Objektträger, 041300

Merck Eurolab GmbH, Darmstadt

Eosin gelblich, 1345

Hämatoxylin, 4305

Imidazol, 4716

Natriumchlorid reinst, 6400

Natriumphosphat, 1.06580.1000

Papanicolaou-Lösung 1b, 9254

Perhydrol® 30% H₂O₂ p.a., 7210

2-Propanol (Isopropylalkohol) reinst, 995

Titrisol® (1 N HCL) 1 M/l, 1.09970

Titrisol® (1 N NaOH) 1 M/l, 1.09956

Zitronensäure 6490.1

Roth C. GmbH & Co KG, Karlsruhe

Ammoniaklösung reinst, 5460.1

Roti®-Histol, 6640

Ethanol p.a., 9065

Formaldehyd >35%, 4980

Methanol, 7342

Triton x 100, 6683

Xylol, 7913

Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Taufkirchen

bakterielle Protease Typ XXIV, P8038

Vector Laboratories, Burlingame, USA

Kaninchen anti-Ratte IgG, biotinyliert, BA-4000

Pferd anti-Maus IgG, biotinyliert, CA 94010

Vogel GmbH & Co KG, Gießen

Paraffin, rein, 137212

TissueTec[®], Mod. 4765

9.3 Lösungen und Puffer

Sofern nicht anders angegeben, wurde bei allen Puffern der pH-Wert mit 1 M HCl oder 0,1 M NaOH eingestellt.

Kardasewitsch:

800 ml 70% Alkohol mit 200 ml 25% Ammoniak mischen

gepufferte Paraformaldehydlösung (4%), pH 7,2-7,4:

40g Paraformaldehyd in 800 ml PBS bei 60°C 10 min unter Rühren lösen, anschließend bis zu 200 ml 0,1 M NaOH zugeben, bis Lösung klar ist, dann eventuell mit PBS auf 1000 ml auffüllen

3,3'-Diaminobenzidin-tetrahydrochlorid-Lösung:

100 mg DAB in 200 ml 0,1 M Imidazol, pH 7,1, lösen und mischen (Magnetrührer), anschließend filtrieren und direkt vor der Benutzung 70 µl H₂O₂ (30%) zugeben

0,1 Imidazol/HCL-Puffer, pH 7,1:

6,81 g Imidazol mit 1000 ml Aqua dest. lösen und ca. 500 ml 0,1 M HCL zufügen bis pH-Wert eingestellt ist

Tris-buffered saline (TBS), pH 7,6:Stammlösung (10x):

60,57 g Tris(hydroxymethyl)-aminomethan

610 ml Aqua dest.

390 ml 1 N HCL

Gebrauchslösung:

100 ml Stammlösung

900 ml 0,8%ige NaCl in Aqua dest.

Zitratpuffer (10 mM, pH 6,0):

9 ml Stammlösung A und 41 ml Stammlösung B mit 450 ml Aqua dest. auf 500 ml auffüllen und mischen.

Stammlösung A: 0,1 M Zitronensäure (=21,01 g $C_6H_8O_7 \times H_2O$ in 1000 ml Aqua dest.)

Stammlösung B: 0,1 M Natriumcitrat (=29,41 g $C_6H_5O_7Na_3 \times H_2O$ in 1000 ml Aqua dest.)

Papanicolaous Lösung:

Papanicolaous-Hämatoxylin und Aqua dest. im Verhältnis 1:20 mischen und filtrieren

Phosphat-buffered saline (PBS, pH 7,2):Stammlösung:

42 g NaCl

9,26 g $Na_2HPO_4 \times H_2O$ p.a.

2,15 g KH_2PO_4

Aqua bidest. ad 1000 ml

Gebrauchslösung:

Stammlösung 1:5 in Aqua bidest. verdünnen

9.4 Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

| | |
|-----------|--|
| A. | Arteria |
| ABC | Avidin-Biotin-Peroxidase-Komplex |
| acc. | accessorius, accessorii |
| ADE | antibody dependent enhancement |
| APN | Aminopeptidase N |
| bakt. | bakteriell |
| BCoV | Bovines Coronavirus |
| caud. | caudalis, caudales |
| CCV, CCoV | Kanines Coronavirus |
| CD | cluster of differentiation |
| CoV | Coronavirus |
| cran. | cranialis, craniales |
| DAB | 3,3`-Diaminobenzidin-tetrahydrochlorid |
| DIC | disseminierte intravasale Gerinnung |
| dist. | distal |
| DNA | Desoxyribonukleinsäure |
| dors. | dorsalis, dorsales |
| eitr. | eitrig |
| evtl. | eventuell |
| FCoV | Feline Coronaviren |
| FDZ | follikuläre dendritische Zellen |
| FECV | Feline Enterale Coronaviren |
| fibr. | fibrinös |
| FIP | Feline Infektiöse Peritonitis |
| FIPV | Feline Infektiöse Peritonitis Virus |
| G-CSF | granulocyte-colony stimulating factor |
| Gland. | Glandula |
| GM-CSF | granulocyte-macrophage-colony stimulating factor |
| gran. | Granulomatös |
| HCoV-229E | Humanes Respiratorisches Coronavirus 229E |
| HCoV-OC43 | Humanes Respiratorisches Coronavirus OC43 |
| HE | Hämatoxylin-Eosin |

| | |
|-----------|--|
| HEV | high endothelial venules |
| HEV | Porzines Haemagglutinierendes Encephalomyelitis Virus |
| h | Stunde (hour, hora) |
| IBV | Aviäres Infektiöse Bronchitis Virus |
| IFN | Interferon |
| Ig | Immunglobulin |
| IL | Interleukin |
| lat. | lateralis, laterales |
| Lc. | Lymphocentrum |
| LFA-1 | lymphocyte function-associated antigen |
| M. | Musculus |
| mAk | monoklonaler Antikörper |
| M-CSF | macrophage-colony stimulating factor |
| med. | medialis, mediales |
| MHV | Maus Hepatits Virus |
| N. | Nervus |
| nekrot. | nekrotisierend |
| NI. | Nodulus lymphaticus |
| NII. | Noduli lymphatici |
| Nr. | Nummer |
| PAP | Peroxidase anti-Peroxidase |
| PBS | phosphate buffered saline (Phosphat-gepufferte Kochsalzlösung) |
| Peri-L.a. | Perilymphadenitis |
| p.i. | post infectionem |
| PRCoV | Porzines Respiratorisches Coronavirus |
| prof. | profundus, profundi |
| prox. | proximal |
| RbCoV | Kaninchen Coronavirus |
| RER | Rauhes endoplasmatisches Retikulum |
| RNA | Ribonukleinsäure |
| s. | siehe |
| SARS-CoV | Severe Acute Respiratory Syndrom Coronavirus |

| | |
|----------------|-------------------------------------|
| SDAV | Sialodacryadenitis Virus |
| s.o. | siehe oben |
| SPF | specific-pathogene-free |
| sup. | superficialis, superficiales |
| TBS | Tris-gepufferte Kochsalzlösung |
| TCoV | Truthahn Coronavirus |
| TgbNr. | Tagebuchnummer |
| TGEV | Transmissible Gastroenteritis Virus |
| T _h | T-Helferzelle |
| TNF | Tumor-Nekrose-Faktor |
| TUF | target unmasking fluid |
| u./o. | und/oder |
| V. | Vena |
| v.a. | vor allem |
| vent. | ventralis, ventrales |
| z.B. | zum Beispiel |

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. M. Reinacher für die Überlassung des Themas, der freundlichen Aufnahme im Institut für Veterinär-Pathologie sowie die stets sachdienliche Beratung bei der Durchführung der Arbeit und Durchsicht des Manuskriptes.

Ganz herzlich möchte ich mich auch bei Frau Prof. Dr. Anja Kipar für die Betreuung und Hilfestellung in allen Phasen dieser Arbeit bedanken. Selbst „in der Ferne“ ist sie eine zuverlässige und immer hilfsbereite Ansprechpartnerin geblieben.

Natürlich möchte ich mich auch bei allen anderen Doktoranden bedanken, von denen mir einige ihre Freundschaft geschenkt haben und weiterhin ein reger Kontakt besteht. Meinen WG- und zeitweise auch Zimmergenossinnen am Institut Nicole und Silke, meinen Mitstreiterinnen im „Prinzessinnenzimmer“ Heike und Tamara sowie Corinna, deren Weg sich mit meinem ein zweites Mal in Bad Wildungen kreuzte, gilt meine besonderer Dank. Danke auch Kernt und Udo, ihr wart mir (wie auch vielen anderen) stets eine Hilfe in allen Fragen.

Ganz besondere Unterstützung erhielt ich auch von Sabine Krauskopf bei der Herstellung meiner Schnitte. Sie ist zu einer lieben Freundin geworden.

Mein Dank gilt auch Annette Artelt, die mich in die Geheimnisse der Immunhistologie einführte.

Weiterhin möchte ich mich auch bei den Sektionsgehilfen, v.a. bei Jürgen Damm, für die tatkräftige Hilfe in der Sektionshalle bedanken.

Für die Durchsicht von Teilen des Manuskriptes bedanke ich mich ganz herzlich bei meinem Vater, meinem Bruder Michael, bei Nicole Stehr und Cora Büttner.

Für ihren Rückhalt auch in dieser Lebensphase möchte ich meiner Mutter Dank sagen.

Mein herzlichster Dank gilt meinem Freund Ansgar Büttner für die zu jeder möglichen und unmöglichen Zeit gewährte liebevolle Unterstützung. Vor allem sei dir für die organisatorische Hilfe gedankt.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei allen nicht namentlich genannten Kollegen und Mitarbeitern des Instituts für Veterinär-Pathologie für die gute und freundliche Arbeitsatmosphäre bedanken. Dadurch wurde der Aufenthalt am Institut für mich zu einer schönen und lehrreichen Zeit.



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
GLEIBERGER WEG 4
D-35435 WETTENBERG

Tel: +49-(0)6406-4413 Fax: -72757
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

ISBN 3-89687-073-4

