

Tierärztliche Hochschule Hannover

- Steril eitrige Meningitis-Arteritis -

Glukose-Gehalt im Liquor cerebrospinalis und familiäre Prädisposition

INAUGURAL – DISSERTATION  
zur Erlangung des Grades einer  
Doktorin der Veterinärmedizin  
- Doctor medicinae veterinariae -  
( Dr. med. vet. )

vorgelegt von  
Julia Voß  
Köln

Hannover 2011

Wissenschaftliche Betreuung: Univ.-Prof. Dr. med. vet. Andrea Tipold,  
Klinik für Kleintiere

1. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med. vet. Andrea Tipold  
2. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med. vet. Andreas Beineke

Tag der mündlichen Prüfung: 05.05.2011

Meinen Eltern



## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Literaturübersicht.....	7
2	Kapitel 1: Der Glukose-Wert im Liquor cerebrospinalis korreliert mit der Zellzahl und nicht mit dem Vorhandensein einer bakteriellen Entzündung im zentralen Nervensystem des Hundes.....	19
2.1	Zusammenfassung.....	20
2.2	Summary.....	21
2.3	Einführung.....	22
2.4	Material und Methode.....	25
2.5	Ergebnisse.....	26
2.6	Diskussion.....	36
2.7	Literaturverzeichnis.....	42
3	Kapitel 2: Familiär gehäuftes Auftreten der steril eitrigen Meningitis-Arteritis in einer Zucht von Petit Basset Griffon Vendéen.....	47
3.1	Zusammenfassung.....	48
3.2	Summary.....	48
3.3	Einführung.....	49
3.4	Material und Methode.....	51
3.5	Ergebnisse.....	52
3.6	Diskussion.....	55
3.7	Literaturverzeichnis.....	58
4	Zusammenfassung der Ergebnisse beider Studien.....	61
5	Übergreifende Diskussion.....	63
6	Zusammenfassung deutsch.....	69
7	Zusammenfassung englisch.....	72
8	Abkürzungsverzeichnis.....	75
9	Literaturverzeichnis.....	76
10	Anhang.....	86
11	Danksagung.....	105



## 1 Einleitung und Literaturübersicht

In der klinischen Neurologie spielen entzündliche Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS) beim Hund eine wichtige Rolle (Tipold 1995). Diese können infektiöser Ätiologie sein und durch das Eindringen unterschiedlicher Infektionserreger wie Bakterien, Viren, Algen und Protozoen (Vite 2005) hervorgerufen werden. Bei manchen Enzephalitiden lässt sich jedoch kein infektiöses Agens nachweisen. Diese Erkrankungen sind idiopathischen bzw. autoimmunen Ursprungs (Dewey 2008), wie z.B. die steril eitrige Meningitis-Arteritis (SRMA), die granulomatöse Meningoenzephalomyelitis oder die nekrotisierende Enzephalitis. Als diagnostisches Mittel nach einer allgemeinen und neurologischen Untersuchung dient bei entzündlichen ZNS-Erkrankungen vor allem die Entnahme und Analyse von Liquor cerebrospinalis (CSF).

### *Steril eitrige Meningitis-Arteritis*

Die weltweit vorkommende steril eitrige Meningitis-Arteritis ist eine der häufigsten entzündlichen Erkrankungen des ZNS bei Hunden (Tipold 1995). Diese Form der Erkrankung wurde in der Literatur zunächst beschrieben als Polyarteritis in einer Beagle Kolonie (Harcourt 1978) und ist auch bekannt unter den Bezeichnungen „Necrotizing Vasculitis“ (Brooks 1984), „Beagle Pain Syndrome“ (Hayes et al. 1989), „Canine Pain Syndrome“ (Burns et al. 1991), „aseptic suppurative meningitis“ (Presthus 1991) oder „Canine Juvenile Polyarteritis Syndrome“ (Felsburg et al. 1992). Besonders empfänglich für diese Erkrankung sind die Rassen Beagle (Harcourt 1978; Brooks 1984; Hayes et al. 1989), Berner Sennenhund (Meric et al. 1986; Tipold u. Jaggy 1994; Gandini et al. 2003), Boxer (Hoff u. Vandeveld 1981; Poncelet u. Balligand 1993; Tipold u. Jaggy 1994; Behr u. Cauzinille 2006), Deutsch Kurzhaar (Irving u. Chrisman 1990), English Springer Spaniel (M. Lowrie et al. 2009) und Nova Scotia Duck Tolling Retriever (Anfinsen et al. 2008), aber auch Mischlingshunde und andere Hunderassen können erkranken. Eine

Geschlechtsdisposition besteht nicht. Insbesondere junge Hunde zwischen 6 Monaten und 18 Monaten (Cizinauskas et al. 2000) sind anfällig für SRMA.

Der typische klinische Verlauf ist akut. Rezidive sind nicht selten. Eine protrahiert verlaufende Form tritt bei unbehandelten älteren Tieren oder nach häufigen Rückfällen auf (Tipold u. Jaggy 1994). Klinische Zeichen der akuten Form sind Fieber, gesenkte Kopf-Hals-Haltung mit Schmerzhaftigkeit im Bereich der zervikalen Wirbelsäule, steifer Gang und Anorexie. Bei der protrahierten Form treten zusätzlich neurologische Ausfallserscheinungen auf (Tipold u. Jaggy 1994).

Hämatologisch kann neben einer mittelgradigen bis hochgradigen Leukozytose mit Neutrophilie (Scottmoncrieff et al. 1992) auch eine Monozytose (Cizinauskas et al. 2000), eine Thrombozytose (Hayes et al. 1989) und eine erhöhte Blutsenkung (Tipold 2000) festgestellt werden. Außerdem wird ein Anstieg der Konzentrationen an Akute-Phase-Proteinen, z.B. an C-reaktivem Protein (Bathen-Noethen et al. 2008) gefunden. Typische Befunde der Analyse des Liquor cerebrospinalis in der akuten Phase sind eine neutrophile Pleozytose mit mäßigem bis deutlichem Anstieg im Proteingehalt (Tipold u. Jaggy 1994; Behr u. Cauzinille 2006) und ein negativer mikrobiologischer Befund. In der protrahierten Form dominiert eine geringgradige gemischtzellige bzw. mononukleäre Pleozytose (Makrophagen, Lymphozyten, Monozyten) (Tipold u. Jaggy 1994). Der physiologisch farblose und klare Liquor cerebrospinalis kann bei SRMA xanthochrom (Meric et al. 1986) und aufgrund meningealer Hämorrhagie blutig sein (Irving u. Chrisman 1990). Sowohl systemisch als auch intrathekal werden hohe IgA-Konzentrationen nachgewiesen (Tipold u. Jaggy 1994).

Histopathologisch ist die SRMA durch eine hochgradige eitrig-mononukleäre Entzündung der Meningen gekennzeichnet. Eine ausgedehnte fibrinoide Arteritis der meningealen, mediastinalen und koronalen Gefäße verursacht perivaskuläre Entzündungen, Stenose und Zerstörung der Blutgefäße (Snyder et al. 1995). Die Entzündung der koronaren Gefäße kann sekundär zu einer Myokarditis führen (Snyder et al. 2010).



Die Ätiologie und Pathogenese der SRMA sind nicht vollständig aufgeklärt (Tipold 2000). Eine Dysregulation des Immunsystems aufgrund multifaktorieller äußerer und genetischer Einflüsse wird als sehr wahrscheinlich angenommen. Es konnten bereits mehrere wichtige immunpathologische Mechanismen, die bei SRMA aktiviert werden, identifiziert werden. Ein bislang noch unbekannter Faktor sorgt für eine vermehrte Expression des Integrins CD 11a auf neutrophilen Granulozyten im peripheren Blut. Dadurch wird eine gesteigerte Einwanderung dieser Zellen ins ZNS verursacht und bedingt damit die für SRMA typische neutrophile Pleozytose im ZNS (Schwartz et al. 2008a). Weiterhin wurde eine verstärkte Aktivität von TH<sub>2</sub> Zellen nachgewiesen (Schwartz et al. 2010), die durch Kontakt mit einem antigenen Stimulus hervorgerufen sein könnte. Die TH<sub>2</sub>-gesteuerte Immunreaktion führt zu der bei SRMA nachgewiesenen Zunahme der IgA Produktion (Schwartz et al. 2008b). Untersuchungen zur Isolation bakterieller oder viraler Infektionserreger bzw. des antigenen Stimulus waren jedoch noch nicht erfolgreich (Harcourt 1978; Meric et al. 1986; Tipold u. Jaggy 1994).

In genetischen Studien zur Ausbreitung der SRMA beim Nova Scotia Duck Tolling Retriever konnten Veränderungen in Gen-Loci festgestellt werden, die eine Veränderung der T-Zell-Aktivierung hervorrufen (Wilbe et al. 2009). Zwei dieser Regionen beinhalten Kandidaten-Gene, deren Produkte den Transkriptionsfaktor regulieren, der die Signalübertragung der Aktivierung von T-Zellen steuert (*nuclear factor of activated t-cells (NF-AT) pathway*). Das PPP3CA-Gen codiert für eine Untereinheit von Calcineurin, welches in normalen T-Zellen für die Aktivierung der Transkriptionsfaktorfamilie NF-AT verantwortlich ist. Bei erkrankten Hunden wurden erhöhte Konzentrationen dieser Transkriptionsfaktoren festgestellt, die damit eine pathologische T-Zell Aktivität hervorrufen. Das DAPP1-Gen ist in gesunden Hunden für die Inhibierung der T-Zell-Aktivierung zuständig. Mutationen in diesem Gen führen zu einer erleichterten Stimulation von T-Zellen. Diese Ergebnisse deuten daraufhin, dass SRMA eine multifaktorielle Erkrankung mit einer genetischen Grundlage ist.

Eine frühe Diagnose und Einleitung einer adäquaten Therapie sind wichtig für die Prognose des weiteren Verlaufs. In diesen Fällen ist die Prognose als günstig einzuschätzen (Meric et al. 1985; Poncelet u. Balligand 1993; Cizinauskas et al.

2000; Gandini et al. 2003). Zeigt sich bereits die protrahierte Form der SRMA, ist die Prognose vorsichtig zu stellen (Tipold u. Jaggy 1994). Als Mittel der Wahl dient die immunsuppressive bzw. entzündungshemmende Therapie mit Prednisolon für mindestens 6 Monate gemäß des folgenden Behandlungsschemas (Tipold 2000): Initial wird mit einer Dosierung von 4 mg/kg/Tag für 2 Tage begonnen. Danach erfolgte eine Reduktion auf 2mg/kg/Tag für 1 Woche, daraufhin auf 1 mg/kg/Tag. Alle 4-6 Wochen wird der Genesungsverlauf mittels allgemeiner und neurologischer Untersuchung sowie durch die Überprüfung hämatologischer Werte und Liquor-Analysen überwacht. Sind die Befunde diese Untersuchungen innerhalb der Referenzwerte, wird eine Reduktion der Dosis bis auf 0.5mg/kg/48-72h vorgenommen. Die Behandlung wird nach ungefähr 6 Monaten abgeschlossen, wenn die Hunde in der klinischen und labordiagnostischen Untersuchung unauffällig sind. Bei einem Rückfall muss die Prednisolon-Dosis wieder erhöht werden. In chronischen Fällen wird empfohlen, zusätzlich zu Glukokortikosteroiden Azathioprin (1.5 mg/kg/48h) alternierend zu verabreichen (Tipold 2000). In Fällen mit milden klinischen Zeichen und Zellzahlen <200 Zellen/ $\mu$ l CSF kann eine Therapie mit nicht-steroidalen Antiphlogistika ausreichen. Diese Patienten müssen besonders engmaschig überprüft werden.

Da für SRMA bis jetzt noch kein spezifischer Erkrankungsmarker existiert, beruht die Verdachtsdiagnose auf den Ergebnissen der klinischen und labordiagnostischen Untersuchungen. Andere Erkrankungen, die mit Fieber und Nackenschmerzen bei Hunden einhergehen, z.B. Diskospondylitis und Meningitiden mit nachweisbarer infektiöser Ursache, müssen anhand geeigneter Diagnostik, wie Röntgen, MRT/CT und mikrobiologischer Untersuchung des CSF sorgfältig ausgeschlossen werden.

### *Bakterielle Meningitis*

Bakterielle Infektionen des zentralen Nervensystems (ZNS) bei Hunden als Ursache für Meningitis oder Meningoenzephalomyelitis sind im Vergleich zu anderen entzündlichen Erkrankungen des ZNS sehr selten (Meric 1988; Irwin u. Parry 1999;

Radaelli u. Platt 2002). Es bestehen keine Geschlechts- oder Rassedispositionen, Hunde jeglichen Alters können betroffen sein.

Das klinische Erscheinungsbild bei bakterieller Meningitis ist variabel und abhängig von der anatomischen Lokalisation des Infektionsherdes. Häufig treten Fieber, Schmerzen in der Halswirbelsäule, Ataxie, Hyperästhesie und zervikale Rigidity auf (Greene 1984). Die erkrankten Hunde können Vomitus und Anorexie, sowie Anfallsgeschehen und Hirnnerven-Ausfälle zeigen (Greene 1983). Das Auftreten von Krampfanfällen bei Hunden mit bakterieller Meningitis kann verursacht werden durch hohes Fieber, Hirnödeme, zentrale Hypoglykämie oder fortschreitende Entzündungsreaktionen (Greene 1984). Hirnnerven sind sekundär zur meningealen Entzündung betroffen, es können Blindheit, Anisokorie, faziale Hyperästhesie bzw. Paralyse oder vestibuläre Symptome auftreten. Ein weiteres Fortschreiten der Entzündung kann sekundär einen Hydrozephalus und tentorielle Herniation verursachen (Irwin u. Parry 1999).

Die klinischen Zeichen werden begleitet durch Veränderungen in den labordiagnostischen Untersuchungen. Diese ergeben eine neutrophile Leukozytose und eine Thrombozytopenie, sowie erhöhte Serumaktivitäten der Alanin-Aminotransferase und der alkalischen Phosphatase, Verschiebungen in den Elektrolyt-Konzentrationen, Hyperglykämie und seltener Anzeichen einer Urämie (Irwin u. Parry 1999; Radaelli u. Platt 2002). Als weiterer wichtiger diagnostischer Test sollte eine Analyse des CSF durchgeführt werden (Gray u. Fedorko 1992). Diese ergibt eine hochgradige neutrophile Pleozytose und eine stark erhöhte Protein-Konzentration (Feldman u. Ruehl 1984). Selten können auch als eindeutiger Hinweis phagozytierte Mikroorganismen gefunden werden. In seltenen Fällen kann bei der bakteriellen Meningitis anhand einer bakteriellen Kultur des entnommenen CSF ein Erreger nachgewiesen werden. Nur in 12-13 % der Hunde, bei denen eine bakterielle Meningitis vorliegt, gelingt ein kultureller Nachweis (Radaelli u. Platt 2002). Der Einsatz von Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) zum Nachweis von bakteriellen Infektionserregern kann die Diagnostik der bakteriellen Meningitis erleichtern. Zur Amplifikation bakterieller DNA wird nur eine geringe Menge CSF benötigt und die

gewonnenen DNA-Sequenzen werden mit bereits bekanntem Gen-Material bakterieller Erreger verglichen (Messer et al. 2008).

Durch bildgebende Diagnostik können andere Ursachen für die beobachteten klinischen Symptome ausgeschlossen werden, wie Diskospondylitis, Bandscheibenvorfälle, zervikale Frakturen oder Instabilität. Anhand einer Magnet-Resonanz-Tomographie lassen sich Anzeichen von meningealer Entzündung, zentrale Ödeme, Ventrikulitis, Hydrozephalus oder fokale Läsionen wie Abszesse nachweisen (Lowrie et al. 1989; Radaelli u. Platt 2002).

In vielen Fällen findet eine hämatogene Ausbreitung bakterieller Erreger ausgehend von einem Primärherd im Körper in das ZNS statt. Der Primärherd kann ein Lungen- oder Milzabszess, eine Endokarditis, Pleuritis oder eine Infektion des Urogenitalsystems sein. Aufsteigende oder weitergeleitete Infektionen der Sinus, Ohren und Orbita können auf das ZNS übergreifen, ebenso wie direkte Infektionen durch Biss, Traumata oder kontaminierte chirurgische Instrumente (Braund 1980; Spangler u. Dewey 2000; Oliver et al. 2009). Eine Vielzahl von Erregern konnte bislang als Auslöser der Bakteriellen Meningitis/Meningoenzephalomyelitis kultiviert werden: beim Hund werden am häufigsten nachgewiesen *Escherichia coli* und *Klebsiella sp.*, vereinzelt wird auch von Infektionen mit *Pasteurella multocida*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus albus*, *Staphylococcus intermedius*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus warneri*, *Streptococcus canis*, *Actinomyces sp.*, *Prevotella oralis*, *Nocardia sp.* und *Streptococcus pneumonia* berichtet (Irwin u. Parry 1999; Cizinauskas et al. 2001; Vite 2005; Espino et al. 2006; Messer et al. 2008; Oliver et al. 2009). Bei Kindern ist in 80 bis 90% der Fälle bakterieller Meningitis *Streptococcus pneumonia* der auslösende Infektionserreger, beim Erwachsenen sind *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* und *Streptococcus pneumonia* beteiligt (Austrian 1991).

Bei der hämatogenen Ausbreitung siedeln sich Bakterien meist zunächst im Versorgungsgebiet der Arteria cerebri media an. In dieser Region befinden sich der Plexus chorioideus der lateralen Ventrikel und das Kapillargebiet des zerebralen

Kortex, von dort findet eine weitere Infektion des ZNS statt (Irwin u. Parry 1999; Roos 2000).

Das ZNS ist in besonderem Maße durch eindringende Bakterien gefährdet. CSF gesunder Hunde beinhaltet weder phagozytierende Zellen, noch Immunglobuline und ist nur in geringem Maße ausgestattet mit Bestandteilen des Komplementsystems zur Opsonisierung bakterieller Antigene (Zwahlen et al. 1982), so dass sich eingedrungene Bakterien ungehindert ausbreiten können.

Durch die Ausbreitung der Infektionserreger werden im CSF bakterielle Zellwandkomponenten frei, die für die meningeale Entzündung verantwortlich sind. Die bakteriellen Antigene regen die Produktion von Entzündungsmediatoren wie Interleukin 1, Tumor-Nekrose-Faktoren und Prostaglandine an. Im Verlauf der inflammatorischen Reaktion wandern polymorphonukleäre Leukozyten ein und verursachen durch Anheftung an das Endothel der zerebralen Kapillaren eine erhöhte Durchlässigkeit der Blut-Hirnschranke (Roos 2000). Die entstehenden Hirnödeme können daher vasogenen (durch Einwanderung von Plasma-Proteinen aus den Blutgefäßen) oder zytotoxischen Ursprungs (durch toxische Metaboliten der degranulierenden Granulozyten) (Spellerberg u. Tuomanen 1994) sein. Durch die Produktion purulenten Exsudates durch eingewanderte Leukozyten im subarachnoiden Raum, arachnoide Fibrose und Übergreifen der Entzündungsreaktion auf das ependymale Gewebe kann zusätzlich ein interstitielles Ödem entstehen und der Abfluss von CSF über die Ventrikel behindert sein. Dies kann zur in der bildgebenden Diagnostik zu beobachtenden Entstehung eines sekundären Hydrozephalus führen (Roos 2000).

Die Mortalitätsrate bei bakterieller Meningitis bei Hunden liegt bei 87%, Rückfälle bzw. bleibende neurologische Defizite sind nicht selten. Daher ist eine frühzeitige Diagnose und antibiotische Therapie überlebenswichtig (Tipold 1995). Da die aufgezeigten Befunde, solange kein positives Ergebnis der CSF-Kultur bzw. des PCR-Nachweises vorliegt, jedoch wenig spezifisch für eine bakterielle Meningitis, sondern vielmehr generelle Anzeichen einer entzündlichen Veränderung des ZNS sind, kann nur durch Kombination aus sorgfältiger Anamnese, klinischer

Untersuchung und durch den Ausschluss der möglichen Differentialdiagnosen auf eine bakterielle Meningitis geschlossen werden. In der Humanmedizin wurden in mehreren Studien CSF Marker getestet (Leib et al. 1999; Deisenhammer et al. 2006; Tavares et al. 2006; Bonsu et al. 2008), die als Entscheidungskriterien für oder gegen eine antibiotische Behandlung bis zum Abwarten des kulturellen bzw. PCR-Befundes dienen sollen. Diese sollen entweder zu einer frühzeitigen Bestätigung der bakteriellen Meningitis verhelfen oder den Aufwand einer unnötigen antibakteriellen Therapie vermeiden.

Zur Behandlung der bakteriellen Meningitis sollte ein Antibiotikum in Abhängigkeit von den Ergebnissen der kulturellen Untersuchung und der Resistenzlage ausgewählt werden. Liegt kein kultureller Befund vor oder kann kein Bakterium bei einem starken Verdacht auf eine bakterielle Meningitis nachgewiesen werden, können  $\beta$ -Laktam-Antibiotika und Makrolide angewendet werden (Irwin u. Parry 1999). In gesunden Tieren sind diese Substanzen nicht in der Lage die Blut-Hirnschranke zu überwinden, bei einer meningealen Entzündung erreichen aber auch diese Antibiotika einen ausreichenden Wirkstoffspiegel im ZNS. Sobald ein mikrobiologischer Nachweis vorliegt oder bei Nicht-Ansprechen, sollte ein anderes Antibiotikum genutzt werden. Antibiotika, die gute ZNS-Penetrations-Eigenschaften auch bei Abklingen der meningealen Irritation haben, sind Trimethoprim-Sulfonamide, Chloramphenicol und Metronidazol. Die antibiotische Behandlung sollte einige Wochen nach dem Verschwinden der klinischen Anzeichen fortgesetzt werden (Meric 1988). Eine intrathekale antibiotische Therapie wird in refraktären Fällen, bei denen eine intravenöse oder orale Behandlung nicht zum Erfolg führt, empfohlen (Vite 2005). Der Einsatz von Glukokortikosteroiden bei bakterieller Meningitis beim Hund wird kontrovers diskutiert (Fenner 1990) und sollte nur in antiinflammatorischen Dosen zur Minderung der Folgen der subarachnoiden Entzündung und der postmeningealen Ausfallerscheinungen in schweren Fällen genutzt werden (Irwin u. Parry 1999; Vite 2005). Als symptomatische Therapie bei Anfallsgeschehen finden übliche Antikonvulsiva Anwendung. Eine Forcierung der osmotischen Diurese ist von Vorteil zur Behandlung bei Hirnödemen (Vite 2005).

### *Liquor cerebrospinalis*

Bei Erkrankungen des ZNS dient die Analyse von Liquor cerebrospinalis (CSF) als wichtiges diagnostisches Mittel (Bohn et al. 2006). Die Ergebnisse der CSF-Untersuchung sind zwar selten spezifisch für eine bestimmte Diagnose, dennoch liefern sie Anhaltspunkte, die individuelle Erkrankung einer der möglichen differentialdiagnostischen Kategorien - vaskulär, entzündlich bzw. infektiös, traumatisch, metabolisch, neoplastisch oder degenerativ - zuzuordnen (Tipold 1995; Abate et al. 1998). In Kombination mit Anamnese, allgemeiner und neurologischer Untersuchung, sowie Labor- und bildgebender Diagnostik ist die Kontrolle der CSF-Parameter ein wichtiges Mittel für die Diagnostik neurologischer Patienten (Chrisman 1992; Di Terlizzi u. Platt 2006).

Der Liquor cerebrospinalis hat mehrere Funktionen: Durch die Aufrechterhaltung eines gleichmäßigen intrakraniellen Druckes schützt der Liquor das Gehirn vor mechanischen Schäden durch plötzliche Druckveränderungen (Bailey u. Vernau 1997). Er ist wichtig für die Exkretion von toxischen Produkten des zerebralen Metabolismus, so dass eine homogene chemische Zusammensetzung des Hirnzell-Milieus entsteht (Di Terlizzi u. Platt 2006). Zudem dient er als intrazerebrales Transportmedium für biologisch aktive Substanzen (Tipold 2003a).

Der Hauptteil des CSF wird in den Plexus chorioidei der vier Ventrikel, vor allem in den beiden lateralen produziert (De Lahunta 1983). Ein geringerer Anteil wird durch die ependymale Auskleidung der Ventrikel, durch die Blutgefäße der Leptomeningen und durch die pial-gliale Basalmembran (Speake et al. 2001) bereitgestellt. Die Produktion erfolgt vor allem durch Ultrafiltration des Plasmas durch das Endothel der chorioidalen Kapillaren, zusätzlich findet eine Sekretion durch aktiven Transport über chorioidale Epithelzellen statt (Fishman 1992). Der Liquor fließt von den Ventrikeln in den subarachnoidalen Raum und in den Zentralkanal, sowohl in kaudaler Richtung als auch zirkulierend (Tipold 2003a). Durch die arachnoiden Villi wird der Hauptteil des CSF wieder ins Blut absorbiert (Delahunta 1983; Bagley 1996). In geringerem Maße findet eine Absorption über die Plexus chorioidei, Kapillaren, Venen und Lymphgefäße um die Spinalnervenwurzeln statt (Tipold 2003a). Die Produktion,

Absorption und Zusammensetzung von CSF wird durch semipermeable Grenzschichten (Blut-Hirn-, Blut-CSF- und CSF-Hirn-Schranke) kontrolliert, die das ZNS von der systemischen Zirkulation im Körper trennen. Tritt eine Veränderung in einer dieser Schranken ein, wie z.B. durch Entzündungen der Meningen, erleichtert diese den Übertritt von Substanzen vom Blut ins Hirn (Andrews 1998; Guyton u. Hall 2000).

Eine Entnahme des CSF gelingt entweder durch Punktion der Cisterna cerebellomedullaris oder des lumbalen subarachnoidalen Raums. Eine lumbale Punktion ist sinnvoll, wenn die vermutete Läsion kaudal der Cisterna cerebellomedullaris liegt (Thomson et al. 1990). Für die Liquorpunktion ist eine Vollnarkose notwendig. Die Tiere befinden sich während der Punktion in Seitenlage, die Einstichstelle muss rasiert und aseptisch vorbereitet sein (Cellio 2001). Nach der Entnahme muss der Liquor innerhalb von 30 min untersucht werden, um Veränderungen durch Verlust der Zellstabilität zu vermeiden (Bienzle et al. 2000). In der Routinediagnostik wird der Liquor makroskopisch beurteilt, es findet eine Auszählung und Differenzierung der vorhandenen Zellen statt, der Protein- und der Glukosegehalt werden gemessen.

Der physiologische CSF ist eine wässrige, klare und farblose Flüssigkeit, die nahezu azellulär und proteinarm ist (Tipold 2003a; Di Terlizzi u. Platt 2006). Optisch sichtbare Abweichungen, wie Trübung oder Verfärbung deuten auf pathologische Veränderungen hin. Trübungen treten bei erhöhten Zellzahlen bzw. vermehrtem Proteingehalt auf. Eine rote Verfärbung kann durch eine traumatisch verursachte Blutung bei der Punktion oder durch subarachnoidale Hämorrhagien aufgrund einer Degeneration von Erythrozyten im CSF verursacht werden (Tipold 2003a). Bei einer iatrogen verursachten Blutung klart die Flüssigkeit nach Zentrifugation wieder auf.

Die Untersuchung der Zellzahlen im Liquor liefert Hinweise auf entzündliche bzw. infektiöse Veränderungen im ZNS. Bei gesunden Hunden liegen Zellzahlen von 0-3 Zellen/ $\mu$ l CSF vor. Dies sind vor allem mononukleare Zellen (Tipold 2003a). Bei der Analyse der Zellzahlen im Liquor kann sowohl eine Veränderung der Zusammensetzung der Zellpopulation bei gleichbleibender Zellzahl als auch ein



Anstieg der absoluten Zellzahlen eine krankhafte Veränderung des ZNS anzeigen. Ein Anteil Neutrophiler Granulozyten >10-20% der Gesamtzellzahl kann in einer frühen entzündlichen Reaktion, bei Bandscheibenvorfällen, vertebrealen Frakturen, fibroartilaginösen Thromboembolien (Thomson et al. 1989; Bailey u. Vernau 1997), immunmedierten Erkrankungen oder Neoplasien (Chrisman 1992) auftreten. Bei Hunden treten hochgradige neutrophile Pleozytosen vor allem in Verbindung mit steril eitriger Meningitis-Arteritis und bakterieller Meningitis auf (Meric 1988). Eine Pleozytose mit Dominanz von Lymphozyten und Plasma-Zellen kann bei viralen Infektionen und in der chronischen Phase der steril eitrigen Meningitis-Arteritis (Tipold u. Jaggy 1994), bei granulomatöser Meningoenzephalitis und in nekrotisierenden Enzephalitiden beobachtet werden. Die Analyse der Zellpopulationen im CSF lassen allerdings nur im Zusammenhang mit Anamnese, klinischer Untersuchung und weiterer Labordiagnostik eine Verdachtsdiagnose zu (Tipold 2003a).

Die Protein-Konzentration im CSF ist im Vergleich zur Konzentration im Blut sehr gering (Fishman 1992). Proteine gelangen durch Pinozytose über das Endothel der Kapillaren in den CSF (Tipold 2003a). Sowohl beim Menschen als auch beim Hund kann eine Zunahme der Protein-Konzentration in rostro-kaudaler Richtung gemessen werden. Daher ist die Protein-Konzentration in Proben, die durch subokzipitale Punktion gewonnen werden, meist etwas niedriger (<25mg/dL) als in Proben aus lumbaler Punktion (Tipold 2003a). CSF-Protein besteht zum überwiegenden Teil aus Albumin (50-70 %) (Aldred et al. 1995) und geringeren Anteilen aus  $\gamma$ -Globulinen (5-12 %, IgG, IgM, IgA (Bailey u. Vernau 1997)). Ein Anstieg des Protein-Gehalts deutet auf eine Störung der Blut-Hirn-Schranke oder auf eine vermehrte intrathekale IgG-Produktion aufgrund einer entzündlichen, metabolischen, vaskulären oder neoplastischen ZNS-Erkrankung hin (Tipold et al. 1994).

Die Glukose im CSF wird aus dem Blut bereitgestellt. Ein hoher Anteil der Glukose gelangt durch carrier-vermittelten Transport ins CSF, nur ein geringer Teil durch einfache Diffusion (Fishman 1992). Die Glukose-Konzentration im CSF ist daher von der Konzentration im Blut, von der Transportkapazität und vom zentralen Metabolismus abhängig (Tipold 2003a). Das CSF-Glukose-Level beträgt bei

gesunden Hunden 60-80% des Glukose-Levels im Blut (Rosenberg 1990). Im Allgemeinen nimmt die Anpassung des Glukose-Gehaltes im CSF an den Gehalt im Blut 2-4 h in Anspruch (Fishman 1992). Um das Maß an Glukose im CSF beurteilen zu können, muss daher immer auch eine Bestimmung der Glukose im Blut stattfinden. Eine Erniedrigung der Glukose im CSF unter 60% des Blutzuckerspiegels spricht für eine meningeale Erkrankung, die entzündlich oder neoplastisch sein kann und einen verstärkten zentralen Metabolismus verursacht.

Besteht der Verdacht auf eine infektiöse Erkrankung, sollte eine bakterielle aerobe und anaerobe Kultur des CSF angelegt werden. Hierbei ist zu beachten, dass positive Ergebnisse bei bakterieller Meningitis beim Hund sehr selten sind (Radaelli u. Platt 2002). Eine weitere Möglichkeit zum Nachweis von Infektionserregern ist die Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR), mit der sowohl bakterielle, virale als auch mykotische DNA bzw. RNA nachgewiesen werden können (Di Terlizzi u. Platt 2009).

Ziel der ersten Studie dieser Arbeit war die Evaluierung eines schnell verfügbaren Markers aus dem CSF, der es ermöglicht, frühzeitig zwischen SRMA und bakterieller Meningitis anhand der Laborergebnisse zu unterscheiden. Beim Menschen dient unter anderem der Glukosewert im CSF bzw. der Quotient aus Glukose-CSF/Glukose-Serum als ein möglicher und leicht verfügbarer Marker zur Unterscheidung zwischen bakterieller und aseptischer Meningitis (Deisenhammer et al. 2006; Dubos et al. 2006; Straus et al. 2006; Bonsu et al. 2008). Dieser Marker wird in dieser Studie beim Hund auf seinen diagnostischen Wert getestet. Die zweite Studie dieser Arbeit beschreibt in einer Fallstudie das Auftreten von SRMA bei drei von 9 Geschwistern aus einem Wurf der Hunderasse Petit Basset Griffon Vendéen. Dies soll den multifaktoriellen Charakter der Erkrankung mit familiärer Häufung unterstützen.

## **2 Kapitel 1: Der Glukose-Wert im Liquor cerebrospinalis korreliert mit der Zellzahl und nicht mit dem Vorhandensein einer bakteriellen Entzündung im zentralen Nervensystem des Hundes**

Glucose levels of the cerebrospinal fluid correlate with cell count and not with bacterial inflammation in the central nervous system of dogs

Julia Voss, Arianna Maiolini, Andrea Tipold

Klinik für Kleintiere  
Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover  
Bünteweg 9  
30559 Hannover

Korrespondenzadresse:

Julia Voss  
Klinik für Kleintiere  
Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover  
Bünteweg 9  
30559 Hannover

[julia.voss@tiho-hannover.de](mailto:julia.voss@tiho-hannover.de)

## 2.1 Zusammenfassung

*Schlüsselwörter:* bakterielle Meningoenzephalomyelitis, CSF, Glukose, Hund, steril eitrige Meningitis-Arteritis

Die bakterielle Meningoenzephalomyelitis beim Hund ist eine seltene, aber lebensbedrohliche Erkrankung. Sie bedarf einer frühzeitigen differentialdiagnostischen Abklärung und Einleitung der adäquaten Therapie. Da ein Erregernachweis meist mehrere Tage in Anspruch nimmt, sollte der Glukose-Wert im Liquor cerebrospinalis (CSF) als schnellverfügbarer Marker zur Abgrenzung einer bakteriellen Meningoenzephalomyelitis von anderen Erkrankungen des Zentralen Nervensystems (ZNS) getestet werden.

Im Rahmen der Studie wurden Blut- und CSF-Proben von 328 Hunden, die aufgrund neurologischer Erkrankungen (steril eitrige Meningitis-Arteritis (SRMA; n = 95), Diskopathie (IVDD; n = 61), Neoplasie des ZNS (N; n = 39), Idiopathische Epilepsie (IE; n = 101), bakterielle Meningoenzephalomyelitis (BM; n = 6), Meningoenzephalitiden anderer Ursachen (ME; n = 19) als Patienten in der Klinik für Kleintiere der Tierärztlichen Hochschule Hannover zwischen 1999 und 2010 vorgestellt wurden, sowie von gesunden Hunden (n = 7) retrospektiv ausgewertet.

Die Glukose-Werte (mg/dL) im CSF der Gruppe SRMA unterschieden sich signifikant von den Gruppen IVDD, N und den gesunden Hunden ( $p < 0,01$ ) und nahmen im Vergleich den niedrigsten Median an. Die Diagnose BM unterschied sich nicht signifikant von den anderen Gruppen in diesem Parameter. Betrachtet man den Glukose-Quotienten (Glukose-Wert im CSF/Glukose-Wert im Serum), waren die Werte der Hunde mit SRMA signifikant niedriger als bei den Diagnosen IVDD, N sowie IE ( $p < 0,05$ ). Die Glukose-Quotienten bei der Diagnose BM waren nicht signifikant niedriger, lagen aber im Bereich der SRMA Gruppe. Die Zellzahlen im CSF waren negativ mit dem Glukose-Quotienten korreliert (Spearman Korrelationskoeffizient  $-0,322$ , Signifikanz  $p = 0,01$ ,  $R^2 = 0,108$ ).

Der Glukose-Wert im CSF kann daher nicht als Marker zur Differenzierung einer bakteriellen Meningoenzephalomyelitis von anderen zentralnervösen Erkrankungen, vor allem der SRMA, die mit einer fulminanten neutrophilen Pleozytose einhergeht, herangezogen werden. Ein niedriger Glukose-Wert im CSF scheint eher durch eine erhöhte Zellzahl als durch den Bakterienstoffwechsel bedingt zu sein. Zur eindeutigen Diagnose einer BM ist man daher auf einen direkten Nachweis des Infektionserregers angewiesen.

## 2.2 Summary

*Keywords:* bacterial meningoencephalomyelitis, CSF, glucose, dog, steroid-responsive meningitis-arteritis

Bacterial infections of the central nervous system (CNS) as a cause of meningoencephalomyelitis rarely occur in dogs. Being a life threatening condition a rapid diagnosis and initiation of adequate therapy is important for the clinical outcome. The culture of cerebrospinal fluid (CSF) rarely assists in the identification of microorganisms and polymerase chain reaction (PCR) assays takes several days to specify the infectious agent. Therefore, the aim of the current study was to evaluate the glucose-level in the CSF as a quickly available marker for detecting bacterial meningoencephalomyelitis (BM). Blood- and CSF-samples of 328 dogs, which were presented between 1999 and 2010 to the Department of Small Animal Medicine and Surgery of the University of Veterinary Medicine Hannover were reviewed and evaluated retrospectively. Following the neurological diagnosis the dogs were assigned to seven different groups: steroid-responsive meningitis-arteritis (SRMA; n = 95), intervertebral disc disease (IVDD; n = 61), neoplasia of the central nervous system (N; n = 39), idiopathic epilepsy (IE; n = 101), bacterial meningoencephalomyelitis (BM; n = 6), meningoencephalomyelitis of other origin (ME; n = 19) and healthy dogs (n = 7).

The median of the CSF-glucose-level (mg/dL) and the median of the glucose-quotient in the SRMA group displayed the lowest values and differed significantly from the CSF-glucose-levels of dogs in the groups IVDD, N, IE and healthy dogs (CSF glucose-level:  $p < 0,01$ ; glucose-quotient:  $p < 0,05$ ). In the group BM both parameters did not differ significantly from other groups, but displayed similar low levels as in the SRMA group. There was a negative correlation between CSF cell count and CSF glucose-quotients (Spearman correlation coefficient  $-0,322$ ,  $p = 0,01$ ,  $R^2 = 0,108$ ).

In conclusion, the CSF-glucose-concentration cannot be used as a distinct marker to differentiate BM from other inflammatory CNS-diseases, especially from SRMA usually accompanied by severe pleocytosis. Low CSF glucose-levels rather seem to be caused by elevated CSF cell counts than bacterial metabolism. To diagnose BM in dogs detection of the microorganisms is necessary.

### **2.3 Einführung**

Die bakterielle Meningoenzephalomyelitis (BM) ist im Vergleich zu anderen entzündlichen Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS) eine seltene, aber lebensbedrohliche Erkrankung beim Hund (Meric 1988). Eine frühzeitige und schnelle differentialdiagnostische Abklärung anhand einfacher Marker im Hinblick auf andere neurologische Erkrankungen ist wichtig für die Einleitung der passenden Therapie und den Genesungsverlauf.

Die häufigsten Infektionswege einer bakteriellen Infektion des zentralen Nervensystems sind eine haematogene Ausbreitung ausgehend von einem pyogenen Herd oder nach bakterieller Besiedlung von Schleimhäuten, die direkte Infektion durch Biss oder Trauma, aufsteigende bzw. weitergeleitete Infektionen von bakteriellen Infektionen des Innenohrs und des Sinus nasalis, oder durch Osteomyelitis (Radaelli u. Platt 2002). Häufige Erreger sind Staphylococcus, Streptococcus, Pasteurella, Actinomyces, Nocardia, Prevotella, Fusobacterium,

Eubacterium und Bacteroides (Meric 1988; Oliver et al. 2009). Die Auswahl eines geeigneten Antibiotikums hängt neben der Empfindlichkeit der Erreger auch von der Fähigkeit des Antibiotikums ab, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden, die im akuten Krankheitsstadium geschädigt und durchlässig ist. Zur Behandlung der BM in der Veterinärmedizin häufig genutzte Antibiotika sind Trimethoprim, Metronidazol, Ampicillin und Chloramphenicol (Friedland u. McCracken 1994). Die Prognose bei bakterieller Meningoenzephalomyelitis ist ungewiss (Espino et al. 2006). Rückfälle sind häufig und auch ein tödlicher Ausgang trotz adäquater antibakterieller Behandlung ist nicht selten (Radaelli u. Platt 2002). Zudem gestaltet sich der kulturelle Nachweis bakterieller Infektionserreger aus Liquor cerebrospinalis (CSF) sehr zeitaufwendig und schwierig. Nicht selten fällt er trotz vorliegender bakterieller Infektion negativ aus. So sind beim Menschen 30 - 40 % der Ausstriche negativ, obwohl eine bakterielle Infektion vorliegt (Ray et al. 2007), beim Hund sind nur 12 - 30 % positiv (Radaelli u. Platt 2002). Klinische Erscheinungen einer bakteriellen Meningoenzephalomyelitis sind abhängig von der Lokalisation der Erkrankung im ZNS und umfassen Fieber, Kopfnervenausfälle, zervikale Hyperästhesie, Ataxie, etc. Im Blutbild wird häufig eine Leukozytose, im CSF eine neutrophile Pleozytose sowie ein erhöhter Proteingehalt festgestellt (Dewey 2008).

Ähnliche Symptome treten aber auch bei nicht-infektiösen Erkrankungen des ZNS auf, wie z. B. der steril eitrigen Meningitis-Arteritis (SRMA). Verlauf, Therapie und Prognose dieser Erkrankung unterscheiden sich allerdings erheblich von jenen der bakteriellen Meningoenzephalomyelitis. Die steril eitrige Meningitis-Arteritis tritt vor allem bei mittel- bis großrassigen Hunden im Alter von 6 bis 18 Monaten auf (Cizinauskas et al. 2000), mit Rasseprädispositionen für Beagle, Boxer, Berner Sennenhund und Nova Scotia Duck Tolling Retriever (Vite 2005; Anfinen et al. 2008). Es lassen sich zwei klinische Erscheinungsformen unterscheiden: Die akute klassische Form und die chronisch protrahierte Form. In der akuten Form zeigen die Tiere Fieber, eine gesenkte Kopf-Hals-Haltung, steifen Gang und eine hochgradige Schmerzhaftigkeit im Bereich der Halswirbelsäule, so dass jegliche Manipulation für die Tiere sehr unangenehm ist (Tipold u. Jaggy 1994; Tipold u. Schatzberg 2010). Bei der protrahierten Ausprägung der Erkrankung werden zusätzliche neurologische

Ausfallserscheinungen beobachtet (Tipold u. Jaggy 1994). Die Ätiologie der SRMA ist nicht vollständig bekannt (Tipold 2000), aber eine immunmedierte Genese wird vermutet. Vermehrt vorhandene TH<sub>2</sub>-Zellen können für die beobachtete systemische humorale Immunantwort verantwortlich sein und die im Verlauf einer Erkrankung mit SRMA nachgewiesene Erhöhung der IgA-Werte in Serum und CSF auslösen (Schwartz et al. 2008b). Die neutrophile Pleozytose im CSF bei SRMA wird mit einer vermehrten Expression des Integrins CD11a in Verbindung gebracht (Schwartz et al. 2008a). Eine vermutete infektiöse Ätiologie für die beschriebenen Veränderungen im Immunsystem der betroffenen Hunde konnte bis jetzt nicht entdeckt werden (Poncelet u. Balligand 1993; Tipold et al. 1994).

Im Gegensatz zur Behandlung der BM sind bei der SRMA Glukokortikosteroide das Mittel der Wahl. Sprechen typische klinische Zeichen und Laborergebnisse für die Diagnose SRMA, wird eine Langzeitbehandlung mit Prednisolon für mindestens sechs Monate empfohlen (Tipold 2000). Bei frühzeitiger Diagnose und Behandlung ist die Prognose als gut einzuschätzen (Tipold u. Schatzberg 2010).

Als diagnostische Mittel der Wahl dienen bei beiden Erkrankungen eine fundierte Allgemeinuntersuchung, die neurologische Untersuchung und vor allem die Entnahme und Analyse von CSF (Tipold 1995). Bei beiden Erkrankungen wird eine neutrophile Pleozytose gesehen. Der Nachweis von Infektionserregern über Gram-Färbung von Ausstrichen und der kulturelle Nachweis von Infektionserregern aus CSF sind aufwendig, zeitintensiv und häufig falsch-negativ. Dies kann unterschiedliche Gründe haben: Die Infektionserreger befinden sich in einem abgekapselten Abszess oder sie kommen im Organismus nur in kleinen Mengen vor (Radaelli u. Platt 2002). Da sowohl bei SRMA als auch bei BM ein schneller und effektiver Therapiebeginn notwendig ist, geht durch das Abwarten des kulturellen Befundes des CFS Zeit verloren. Andererseits sollen Nebenwirkungen und Kosten durch den unnötigen Einsatz von Antibiotika bei Vorliegen einer SRMA vermieden werden.

Ziel dieser Studie war daher die Evaluierung eines schnell verfügbaren Markers aus dem CSF, der es ermöglicht, frühzeitig zwischen beiden Erkrankungen anhand der Laborergebnisse zu unterscheiden. Beim Menschen dient unter anderem der



Glukose-Wert im CSF bzw. der Glukose-CSF/Glukose-Serum-Spiegel-Quotient als ein möglicher und leicht verfügbarer Marker zur Unterscheidung zwischen bakterieller und aseptischer Meningitis (Deisenhammer et al. 2006; Dubos et al. 2006; Straus et al. 2006; Bonsu et al. 2008). Dieser Marker soll in der vorliegenden Studie auch beim Hund auf seinen diagnostischen Wert getestet werden.

## 2.4 Material und Methode

### *Blut- und CSF-Proben*

Im Rahmen der Studie wurden Blut- und CSF-Proben von Hunden, die aufgrund neurologischer Erkrankungen als Patienten in der Klinik für Kleintiere der Tierärztlichen Hochschule Hannover zwischen 1999 und 2010 vorgestellt wurden, sowie von gesunden Hunden retrospektiv ausgewertet. In die Studie eingeschlossen wurden Hunde, bei denen die Diagnosen steril eitrige Meningitis-Arteritis (SRMA), Diskopathie (IVDD), Neoplasie des ZNS (N), Idiopathische Epilepsie (IE), bakterielle Meningoenzephalomyelitis (BM) oder Meningoenzephalomyelitiden anderer Ursachen (ME) festgestellt wurden. Die Blutentnahme erfolgte durch Venenpunktion, die Entnahme von CSF durch subokzipitale Punktion.

Neben Diagnose, Alter und Rasse wurde bei allen Hunden zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung und zum Zeitpunkt der Kontrolle im Blut der Glukose-Gehalt (mg/dL) und die Leukoytenzahl, im Liquor der Protein-, Glukose-Gehalt (mg/dL), Zellzahl/3  $\mu$ L und die vorherrschende Zellpopulation dokumentiert. Ausserdem wurde eine eventuelle Vorbehandlung mit Glukokortikosteroiden berücksichtigt.

Die Diagnose SRMA wurde anhand des klinischen Bildes, der Ergebnisse der CSF-Untersuchung (CSF-Zellzahl  $>8/3$   $\mu$ L mit neutrophiler Pleozytose und Proteingehalt  $>25$ mg/dL, erhöhte IgA Werte in CSF und Serum, Ansprechen auf Therapie mit Glukokortikosteroiden) und der Ergebnisse der Blutuntersuchung gestellt. Eine BM wurde anhand der Klinik, der Labordiagnostik, einer positiven bakteriellen Kultur des CSF bzw. einer weitergeleiteten bakteriellen Entzündung im Schädelbereich, die

durch bildgebende Verfahren diagnostiziert wurde, nachgewiesen. Bei Hunden mit ME, N, IVDD und IE wurde die Diagnose anhand der allgemeinen und neurologischen Untersuchung, einer kompletten Blutuntersuchung, Magnetresonanztomographie, CSF-Analyse und, sofern vorhanden, Befunde der pathologischen Untersuchung bzw. chirurgischem Befund gestellt.

### *Statistik*

Zur statistischen Auswertung wurden die Programme SPSS 17 und GraphPadPrism verwendet. Da die Daten nicht normal verteilt sind, wurden nicht-parametrische Tests durchgeführt. Als Global-Test zum Vergleich der verschiedenen Diagnose-Gruppen wurde der Kruskal-Wallis-Test mit dem Dunn's Test als post-hoc-Test für die Einzelvergleiche genutzt.

Für die Analyse der Korrelation des Glukose-Gehalts mit der Zellzahl im CSF wurde der Rang-Korrelationsquotient nach Spearman berechnet. Für den Vergleich der Glukose-Gehalte zwischen den Untersuchungskategorien in der Diagnose-Gruppe SRMA wurde der Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben genutzt.

Eine statistische Signifikanz wurde mit einem p-Wert von  $<0,05$  festgesetzt.

## **2.5 Ergebnisse**

In die Studie wurden 328 Hunde eingeschlossen (SRMA  $n = 95$ , ME  $n = 19$ , IVDD  $n = 61$ , N  $n = 39$ , IE  $n = 101$ , BM  $n = 6$ , gesunde Hunde  $n = 7$ ).

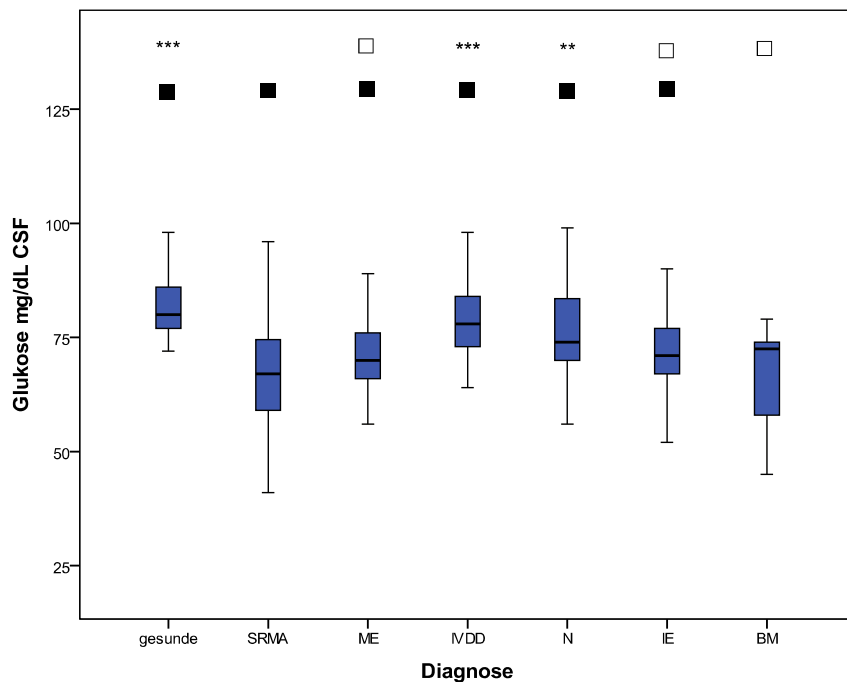
Um den Einfluss der Vorbehandlung des Patienten mit Glukokortikosteroiden vor Überweisung in die Klinik für Kleintiere der Tierärztlichen Hochschule Hannover zu untersuchen, wurden die Parameter der Blut- und CSF-Untersuchungen innerhalb der einzelnen Diagnosen auf Unterschiede zwischen den Gruppen „Vorbehandlung ja“ ( $n = 78$ ), „Vorbehandlung nein“ ( $n = 197$ ) und „Vorbehandlung unbekannt“ ( $n = 53$ ) miteinander verglichen. Bei keiner der Diagnosen ließen sich signifikante

Unterschiede zwischen den drei Gruppen bei den gemessenen Parametern feststellen. Für die Diagnose SRMA wurden nochmals einzeln die Parameter Glukose-Wert im Serum, Glukose-Wert im CSF und Zellzahl im CSF in den drei Gruppen miteinander verglichen. Auch hier erreichen die Unterschiede nicht das Signifikanzniveau. Daher wurde bei den weiteren Analysen die Vorbehandlung mit Glukokortikosteroiden nicht weiter als einflussgebender Faktor berücksichtigt.

Weiterhin wurden jeweils die Glukose-Werte im Serum, im CSF und der Glukose-Quotient ( $(\text{Glukose-CSF}/\text{Glukose-Serum}) \times 100$ ) der Erstuntersuchung zwischen den Diagnosen verglichen.

Die Mediane der Glukose-Werte im Serum der Erstuntersuchung der einzelnen Diagnosen lagen im Bereich von 70 - 110 mg/dL (in mg/dL SRMA: Median 104,5; min. 60; max. 175; ME: Median 103,0; min. 84; max. 127; IVDD: Median 105,0; min. 73; max. 161; N: Median 100,0; min. 88, max. 193; IE: Median 100,0; min. 66, max. 115; BM: Median 104,5, min. 98; max. 119; ohne Abb.).

Während sich die Glukose-Werte im Serum der Erstuntersuchung zwischen den Diagnosen nicht signifikant unterschieden, ergaben sich signifikante Unterschiede bei den Vergleichen der Mediane der Glukose-Werte im CSF der Erstuntersuchung ( $p < 0,001$ ; Abb. 1) und damit auch in den Glukose-Quotienten der Erstuntersuchung ( $p < 0,001$ ; Abb. 2).



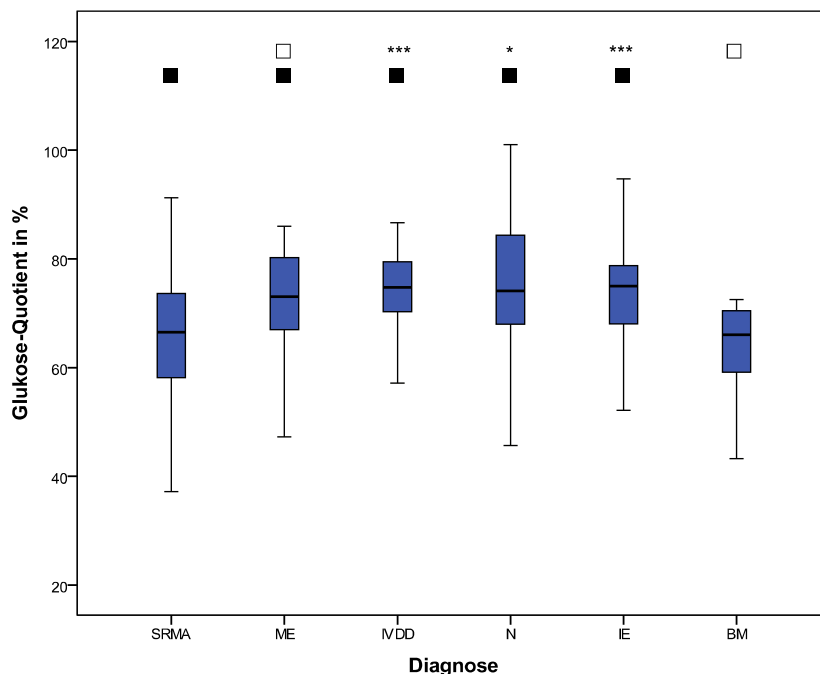
**Abb. 1: CSF-Glukose-Konzentrationen**

Vergleich der Mediane der Glukose mg/dL im CSF für die Diagnosen Gesunde, steril eitrige Meningitis-Arteritis (SRMA), Meningoenzephalomyelitiden anderer Ursachen (ME); Diskopathie (IVDD), Neoplasie des ZNS (N), Idiopathische Epilepsie (IE), bakterielle Meningoenzephalomyelitis (BM). Signifikanzniveaus des Vergleichs des Medians der Diagnose SRMA mit den Medianen der Diagnosen Gesunde, ME, IVDD, N, IE, BM dargestellt als \*\*\*  $p < 0,001$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*  $p < 0,05$ , □ nicht sigifikant; Signifikanzniveaus des Vergleichs des Medians der Diagnose BE mit den Medianen der Diagnosen Gesunde, SRMA; ME, IVDD, N, IE, dargestellt als +++  $p < 0,001$ , ++  $p < 0,01$ , +  $p < 0,05$ , ■ nicht signifikant. Die Glukose-Werte im CSF der Diagnose SRMA unterscheiden sich signifikant von den Diagnosen IVDD, N und den gesunden Hunden und nehmen im Vergleich den niedrigsten Median an. BM unterscheidet sich nicht signifikant von den anderen Diagnosen in diesem Parameter.

Die Einzelvergleiche der Glukose-Werte im CSF (in mg/dL gesunde: Median 80; min. 72; max. 107; SRMA: Median 67; min. 32; max. 133; ME: Median 70; min. 56; max. 89; IVDD: Median 78; min. 64; max. 109; N: Median 74; min. 56, max. 123; IE: Median 71; min. 52, max. 95; BM: Median 72,5, min. 45; max. 79) zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Diagnosen SRMA und BM, allerdings unterschieden sich die Glukose-Werte im CSF der Diagnose SRMA signifikant von

den Gruppen IVDD, N und den gesunden Hunden und nahmen im Vergleich den niedrigsten Median an (Abb. 1).

Ähnlich verhielt es sich beim Vergleich der Glukose-Quotienten. Die Mediane der Glukose-Quotienten lagen im Bereich von 60 - 80 % des Glukose-Gehalts im Serum (in % SRMA: Median 66,51; min. 37,21; max. 100; ME: Median 73,07; min. 47,24; max. 86,02; IVDD: Median 74,76; min. 57,14; max. 112,09; N: Median 74,09; min. 45,65, max. 110,48; IE: Median 75; min. 52,17, max. 100; BM: Median 66,06, min. 43,27; max. 72,55). Bei der bakteriellen Meningitis lag der Quotient bei 66,07 % (Abb. 2).

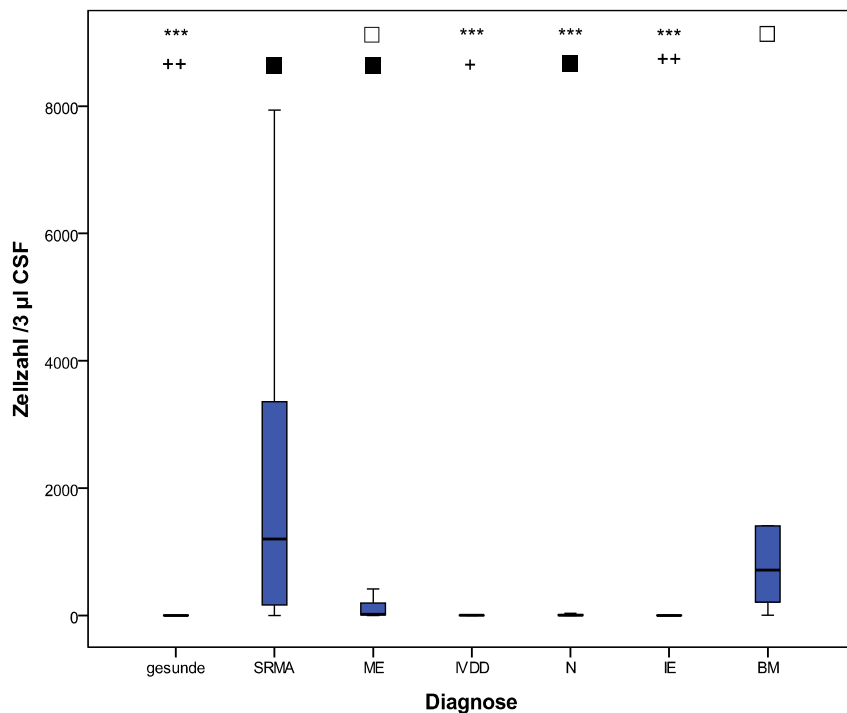


**Abb. 2: Glukose-Quotienten**

Vergleich der Mediane der Glukose-Quotienten für die Diagnosen steril eitrige Meningitis-Arteritis (SRMA), Meningoenzephalomyelitiden anderer Ursachen (ME); Diskopathie (IVDD), Neoplasie des ZNS (N), Idiopathische Epilepsie (IE), bakterielle Meningoenzephalomyelitis (BM). Signifikanzniveaus des Vergleichs des Medians der Diagnose SRMA mit den Medianen der Diagnosen ME, IVDD, N, IE, BM dargestellt als \*\*\*  $p < 0,001$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*  $p < 0,05$ , □ nicht signifikant; Signifikanzniveaus des Vergleichs des Medians der Diagnose BE mit den Medianen der Diagnosen SRMA; ME, IVDD, N, IE, dargestellt als +++  $p < 0,001$ , ++  $p < 0,01$ , +  $p < 0,05$ , ■ nicht signifikant. Die Mediane der Glukose-Quotienten der Diagnosen IE, IVDD und N unterscheiden sich signifikant von jenen der SRMA. BM unterscheidet sich nicht signifikant von den anderen Diagnosen in diesem Parameter.

Auch hier unterschieden sich die Mediane der Glukose-Quotienten der Gruppen IE, IVDD und N signifikant von jenen der SRMA. SRMA und BM unterschieden sich nicht in diesen Parametern, nahmen im Gesamtvergleich aber deutlich niedrigere Werte als die anderen Diagnose-Gruppen an. Ein Vergleich der Glukose-Quotienten mit gesunden Hunden konnte hier nicht durchgeführt werden. Die Daten der gesunden Hunde stammen aus einer anderen Untersuchung, bei der eine Glukosemessung im Serum nicht durchgeführt wurde, so dass für die gesunden Hunde in dieser Studie kein Glukose-Quotient berechnet werden konnte (Tierversuchsnummer AZ 05-12.05, Direktive 24 November 1986 (86/609/EEC)).

Die Zellzahl im CSF bei der Erstuntersuchung unterschied sich signifikant zwischen den verschiedenen Diagnosen ( $p < 0,001$ ) (gesunde Median: 1; min. 0; max. 12; SRMA: Median 1200; min. 0; max. 19 200; ME: Median 17; min. 0; max. 1520; IVDD: Median 2; min. 0; max. 147; N: Median 2; min. 0, max. 5632; IE: Median 1; min. 0, max. 14; BM Median 711,5, min. 4; max. 5120; Abb.3).

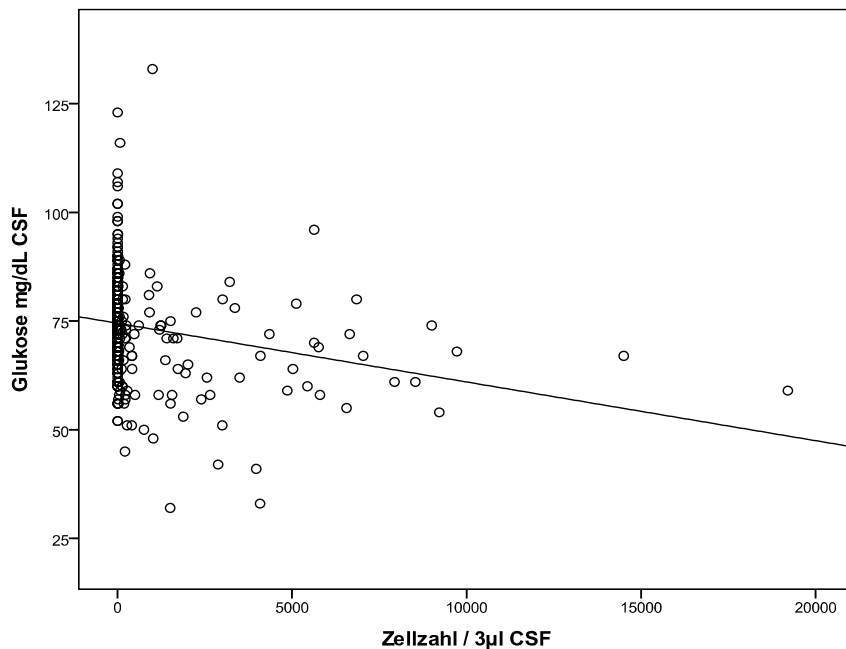


**Abb. 3: Liquor-Zellzahlen**

Vergleich der Mediane der Liquor-Zellzahlen für die Diagnosen Gesunde, steril eitrige Meningitis-Arteritis (SRMA), Meningoenzephalomyelitiden anderer Ursachen (ME); Diskopathie (IVDD), Neoplasie des ZNS (N), Idiopathische Epilepsie (IE), bakterielle Meningoenzephalomyelitis (BM). Signifikanzniveaus des Vergleichs des Medians der Diagnose SRMA mit den Medianen der Diagnosen Gesunde, ME, IVDD, N, IE, BM dargestellt als \*\*\*  $p < 0,001$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*  $p < 0,05$ , □ nicht signifikant; Signifikanzniveaus des Vergleichs des Medians der Diagnose BE mit den Medianen der Diagnosen Gesunde, SRMA; ME, IVDD, N, IE, dargestellt als +++  $p < 0,001$ , ++  $p < 0,01$ , +  $p < 0,05$ , ■ nicht signifikant. Zwischen den Zellzahlen der Diagnosen SRMA, BM und ME ergeben sich keine signifikanten Unterschiede. Zellzahlen im CSF bei der Diagnose SRMA unterscheiden sich signifikant von den Zellzahl-Werten der nicht-entzündlichen Diagnosen (Gesunde, IVDD; IE, N). Zellzahlen im CSF bei der Diagnose BM unterscheiden sich signifikant von den Zellzahl-Werten der Diagnosen Gesunde, IVDD, IE.

In den Einzelvergleichen lagen zwischen den Zellzahlen der Diagnosen SRMA, BM und ME keine signifikanten Unterschiede vor. Die Zellzahlen im CSF bei der Diagnose SRMA unterschieden sich signifikant von allen Zellzahl-Werten der nicht-entzündlichen Diagnosen.

Die Analyse der Zellzahlen im CSF in Abhängigkeit vom Glukose-Gehalt im CSF für alle Diagnosen bei der Erstuntersuchung ergab eine negative Korrelation (Spearman Korrelationskoeffizient -0,321 Signifikanz  $p = 0,01$ ,  $R^2 = 0,053$ ; Abb.4).



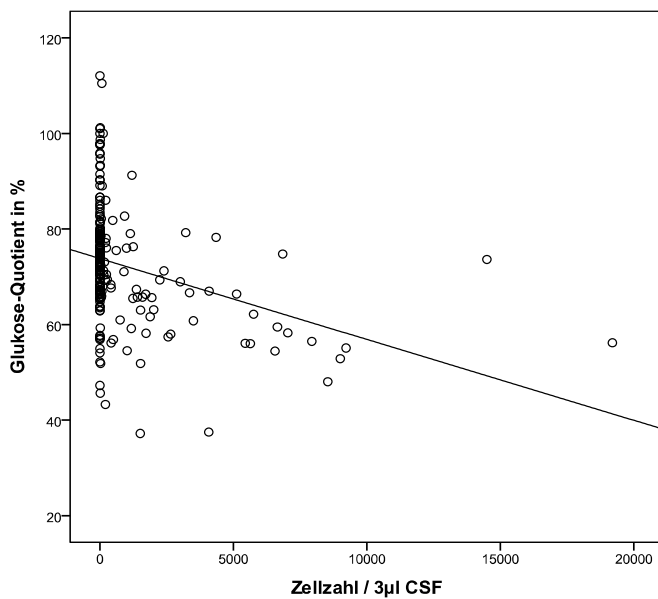
**Abb. 4: Korrelation CSF-Glukose-Konzentration mit Liquor-Zellzahlen**

Der Glukose-Wert im CSF ist negativ korreliert mit der Zellzahl im CSF für alle Diagnosen gemeinsam (Spearman Korrelationskoeffizient -0,321, Signifikanz  $p = 0,01$ ,  $R^2 = 0,053$ ).

Untersucht man den Zusammenhang nur innerhalb der Diagnose SRMA, ergab sich auch für die Erstuntersuchung bei SRMA eine negative Korrelation (Spearman Korrelationskoeffizient -0,257, Signifikanz  $p = 0,016$  ohne Abb.), bei der Kontrolluntersuchung bestand solch ein Zusammenhang nicht mehr. Für die anderen Diagnosen konnte solch eine Korrelation nicht nachgewiesen werden.

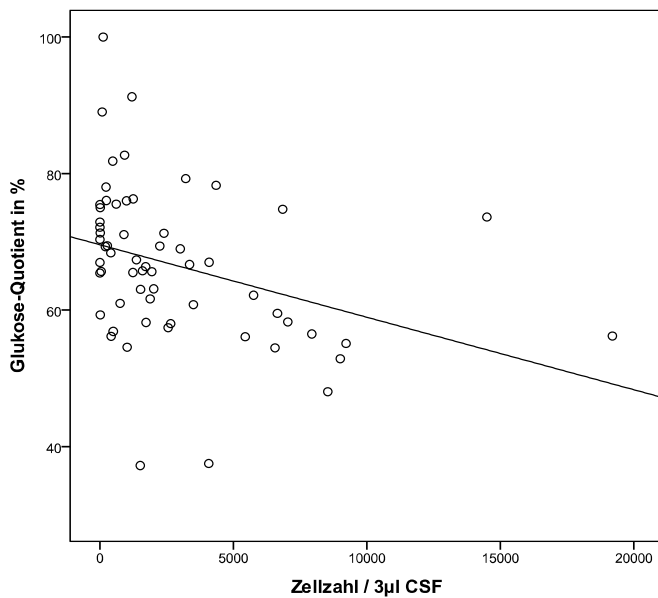
Ebenso ergab sich eine negative Korrelation zwischen dem Glukose-Quotienten und der Zellzahl im CSF, sowohl für alle Diagnosen gemeinsam (Spearman Korrelationskoeffizient -0,322, Signifikanz  $p = 0,01$ ,  $R^2 = 0,108$ , Abb. 5), als auch für die Erstuntersuchung bei SRMA (Spearman Korrelationskoeffizient -0,455, Signifikanz  $p = 0,01$ ,  $R^2 = 0,119$ ; Abb. 6).





**Abb. 5: Korrelation Glukose-Quotient mit Liquor-Zellzahl**

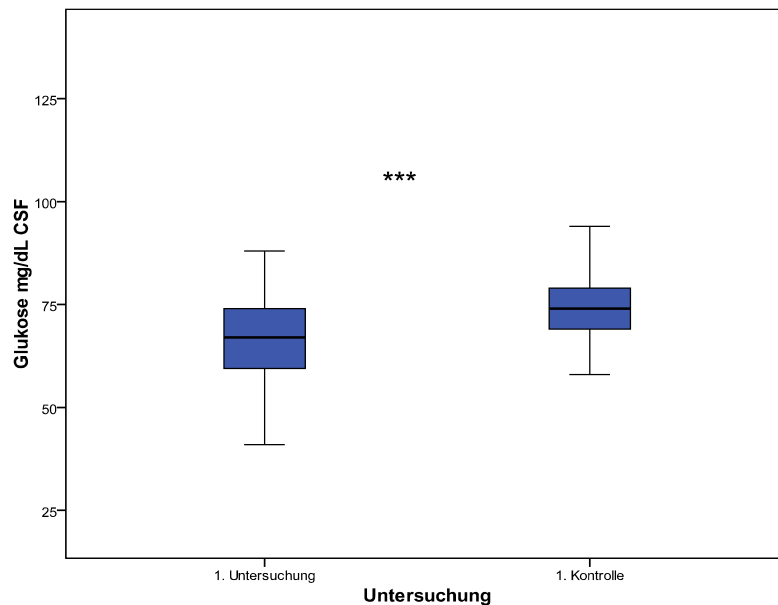
Der Glukose-Quotient ist negativ korreliert mit der Zellzahl im CSF für alle Diagnosen gemeinsam (Spearman Korrelationskoeffizient  $-0,322$ , Signifikanz  $p = 0,01$ ,  $R^2 = 0,108$ ).



**Abb. 6: Korrelation Glukose-Quotient mit Liquor-Zellzahl für SRMA**

Der Glukose-Quotient ist negativ korreliert mit der Liquor-Zellzahl für die Diagnose steril eitrige Meningitis-Arteritis (SRMA, Spearman Korrelationskoeffizient  $-0,455$ , Signifikanz  $p = 0,01$ ,  $R^2 = 0,119$ )

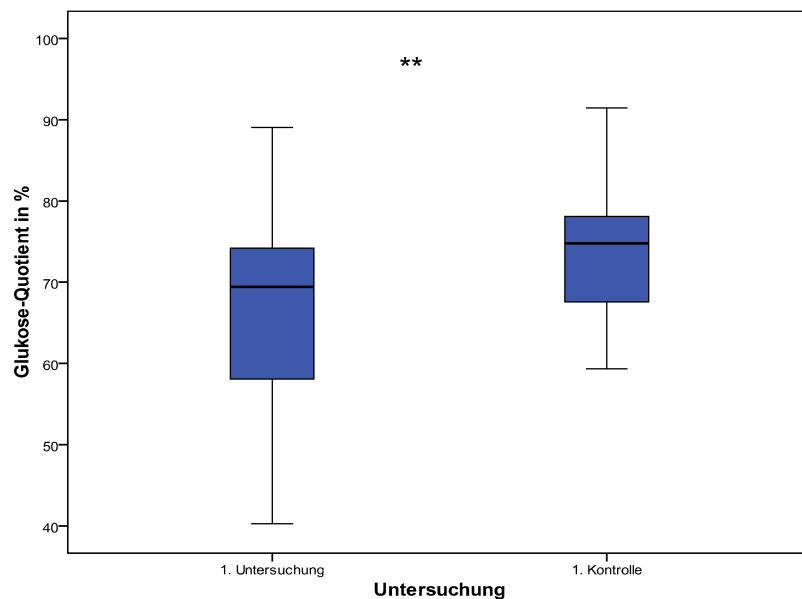
Vergleicht man die Glukose-Werte im CSF der Erstuntersuchung mit jenen der Kontrolluntersuchung in der Diagnose SRMA, lagen die Glukose-Werte der Kontrolle höher und unterschieden sich signifikant von der Erstuntersuchung (mg/dl, Erstuntersuchung Median 67; min. 32; max. 133; Kontrolle Median 74; min. 58; max. 94;  $p < 0,001$ ; Abb. 7).



**Abb. 7: Mediane der Liquor-Glukose der Erstuntersuchung und am Kontrolltermin in der Diagnose SRMA**

Die Glukose-Werte im CSF in der Diagnose steril eitrige Meningitis-Arteritis (SRMA) nehmen am Kontrolltermin höhere Werte an als in der Erstuntersuchung, die Werte unterscheiden sich signifikant (\*\* $p < 0,001$ ).

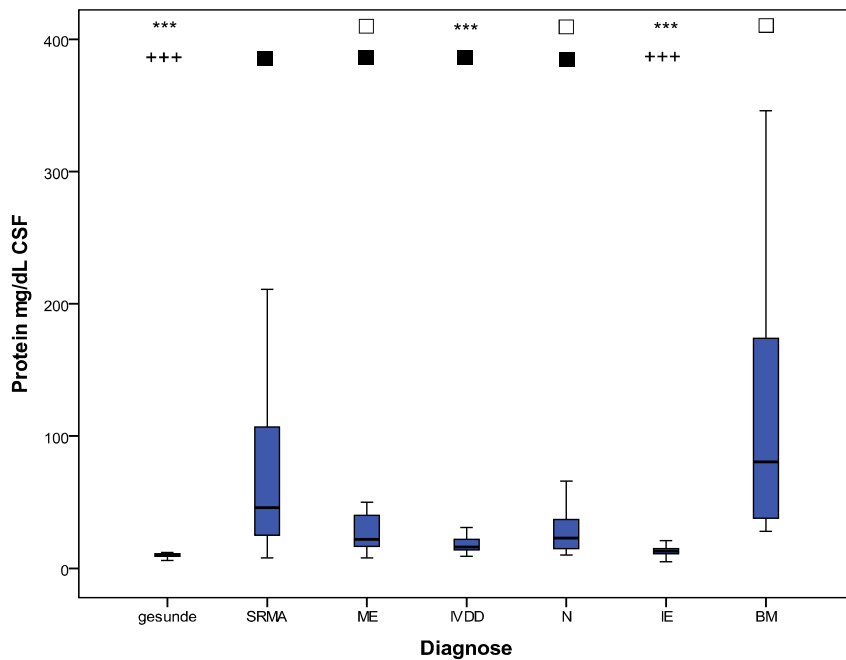
Auch die Glukose-Quotienten in der Diagnose SRMA unterschieden sich signifikant zu den beiden Untersuchungszeitpunkten (in %, Erstuntersuchung: Median 69,41, min. 40, max. 89, Kontrolle: Median 74,77, min. 59, max. 100,  $p < 0,006$ , Abb.8)



**Abb. 8: Mediane der Glukose-Quotienten der Erstuntersuchung und am Kontrolltermin in der Diagnose SRMA**

Die Glukose-Quotienten in der Diagnose steril eitrige Meningitis-Arteritis nehmen (SRMA) am Kontrolltermin höhere Werte an als in der Erstuntersuchung, die Werte unterscheiden sich signifikant (\*\*  $p < 0,01$ ).

Die Auswertung der Protein-Gehalte im CSF zwischen allen Diagnosen (mg/dl gesunde: Median 10; min. 5; max. 25; SRMA: Median 46; min. 8; max. 397; ME: Median: 22; min. 8; max. 398; IVDD: Median 16; min. 9; max. 76; N: Median 23; min. 10, max. 494; IE: Median 13; min. 5, max. 66; BM: Median 80,5, min. 28; max. 346) ergab signifikante Unterschiede ( $p < 0,0001$ ). Vergleicht man die Gruppen untereinander lagen keine signifikanten Unterschiede zwischen SRMA, BM und ME vor, die Gruppe SRMA unterschied sich im Protein-Gehalt im CSF aber signifikant von den Erkrankungen IVDD, IE und von der Gruppe der Gesunden (Abb. 9).



**Abb. 9: Liquor-Gesamtprotein**

Vergleich der Mediane des Proteingehalts im Liquor für die Diagnosen Gesunde, steril eitrige Meningitis-Arteritis (SRMA), Meningoenzephalomyelitiden anderer Ursachen (ME); Diskopathie (IVDD), Neoplasie des ZNS (N), Idiopathische Epilepsie (IE), bakterielle Meningoenzephalomyelitis (BM). Signifikanzniveaus des Vergleichs des Medians der Diagnose SRMA mit den Medianen der Diagnosen Gesunde, ME, IVDD, N, IE, BM dargestellt als \*\*\*  $p < 0,001$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*  $p < 0,05$ , □ nicht signifikant; Signifikanzniveaus des Vergleichs des Medians der Diagnose BE mit den Diagnosen Gesunde, SRMA; ME, IVDD, N, IE, dargestellt als +++  $p < 0,001$ , ++  $p < 0,01$ , +  $p < 0,05$ , ■ nicht signifikant. Die Diagnose SRMA unterscheidet sich im Proteingehalt im Liquor signifikant von den Diagnosen IVDD, IE und von den Gesunden, kein signifikanter Unterschied besteht zwischen SRMA, ME, N und BM. Die Diagnose BM unterscheidet sich signifikant von den Gesunden und IE, zu anderen den Diagnosen besteht kein signifikanter Unterschied.

## 2.6 Diskussion

Bakterielle Infektionen des zentralen Nervensystems bei Hunden als Auslöser von Meningitiden und Enzephalomyelitiden werden in der Praxis selten beobachtet und nachgewiesen (Radaelli u. Platt 2002; Allan et al. 2004). Meningitiden nicht-

infektiöser bzw. unbekannter Ursachen wie z.B. die steril eitrige Meningitis-Arteritis, die granulomatöse Meningoenzephalitis oder die nekrotisierende Meningoenzephalitis sind dagegen häufiger zu beobachtende entzündliche Erkrankungen des ZNS beim Hund (Tipold et al. 1993; Irwin u. Parry 1999). Die BM ist jedoch eine lebensbedrohliche Erkrankung des Hundes und sollte in die Liste der Differentialdiagnosen aufgenommen werden, wenn ein Patient mit akuten Schmerzen in der Halswirbelsäule, Fieber und neurologischen Symptomen des ZNS vorgestellt wird. Eine rasch beginnende, gezielte Therapie ist essentiell für das Überleben der Hunde.

Als ein einfaches und schnellverfügbares diagnostisches Mittel zur Diagnose der bakteriellen Meningoenzephalomyelitis sollte in dieser Studie der Glukose-Wert im Serum und im Liquor cerebrospinalis (CSF) getestet werden. Diese Werte werden in der humanmedizinischen Diagnostik der bakteriellen Meningitis häufig genutzt (Leib et al. 1999; Kleine et al. 2003; Hegen u. Deisenhammer 2009).

In dieser Studie konnte kein Einfluss der Vorbehandlung mit Glukokortikosteroiden auf die labordiagnostischen Werte im CSF (Henneman u. Bunker 1957; Melby 1977; Lussier et al. 1985) der vorgestellten Hunde festgestellt werden, so dass in den weiteren Analysen auf eine Unterscheidung der Gruppen in Abhängigkeit von der Vorbehandlung verzichtet wurde. Der fehlende Einfluss einer Glukokortikosteroid-Vorbehandlung in dieser Studie lässt sich mit den stark unterschiedlichen Dosierungen und der variierenden zeitlichen Dauer der Vorbehandlungen erklären. Die meisten Hunde erhielten eine einmalige Injektion eines kortisonhaltigen Präparates, die wenigsten Patienten standen unter einer mehrtägigen Dauertherapie. Allerdings ist in der Praxis dennoch bei jedem Hund im Einzelfall zu betrachten, welche Vorbehandlung stattgefunden hat und daraus resultierende mögliche Veränderungen in den labordiagnostischen Werten zu prüfen.

Bei einem Vergleich der Glukose-Spiegel im Serum gemessen bei der Erstuntersuchung konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den sieben untersuchten Diagnose-Gruppen festgestellt werden. Der Gehalt an Glukose im

Serum in einem Organismus zu einem bestimmten Messzeitpunkt hängt von der zeitlichen Relation zur Futteraufnahme und einem Zusammenspiel verschiedener Stoffwechselprozesse ab, die den Glukose-Spiegel stärker beeinflussen als die Art der untersuchten Erkrankungen (Jordan et al. 2010).

Anders verhält es sich bei den Glukose-Gehalten im CSF. Diese unterliegen aufgrund physiologischer Schutzmechanismen nicht so stark äußerlich hervorgerufenen Schwankungen, sind aber dennoch in einem gewissen Rahmen durch aktive und passive Transportmechanismen vom Serum-Spiegel der Glukose (Di Terlizzi u. Platt 2006) und auch vom zentralnervösen Metabolismus abhängig (Tipold 2003a). Betrachtet man die Glukose-Gehalte im CSF bei der Erstuntersuchung zunächst unabhängig von den Serum-Gehalten, so ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen mehreren Diagnose-Gruppen (Abb. 1). Sowohl beim Hund als auch beim Menschen ist jedoch bekannt, dass aufgrund von Transport- und anderen Homöostase-Mechanismen die Glukose-Werte im CSF nicht isoliert betrachtet werden können, sondern 60 - 80 % der Glukose-Werte im Serum betragen sollten (Deisenhammer et al. 2006; De Lahunta 2009). Dies traf in dieser Studie für alle Diagnose-Gruppen zu (Abb. 2).

Bei Menschen existieren Untersuchungen zur Diagnose der bakteriellen Meningitis, die ergeben haben, dass anhand eines Glukose-Quotienten von <40 % auf eine BM geschlossen werden kann (Gray u. Fedorko 1992; Leib et al. 1999; Straus et al. 2006). Dieses konnte in dieser Studie nicht bestätigt werden, der Median des Glukose-Quotienten lag bei 66,07 % (Abb. 2). Vergleicht man die Glukose-Quotienten zwischen den verschiedenen Diagnose-Gruppen, so ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen Quotienten bei SRMA und bei BM, während sich aber die Diagnose-Gruppe SRMA von den nicht-entzündlichen Diagnose-Gruppen (N, IE, IVDD) signifikant unterschied und auf einem niedrigerem Level lag (Abb. 2). Daher lässt sich der Glukose-Wert bzw. der Glukose-Quotient im CSF nicht als empfindlicher Parameter für eine diagnostische Abgrenzung der bakteriellen Meningitis zur SRMA beim Hund nutzen.

Da sich einerseits BM und SRMA in ihrem Glukose-Quotienten nicht unterschieden, andererseits sich die SRMA von den nicht-entzündlichen Erkrankungen im Glukose-

Quotient unterschied, kann der bakterielle Stoffwechsel nicht für die Erniedrigung der Glukose-Quotienten ursächlich sein. Die Analyse der Zellzahlen im CSF der Erstuntersuchung ergab deutlich höhere Zellzahlen im CSF für die SRMA-Gruppe und für die BM-Gruppe als für die anderen Gruppen (Abb. 3). Außerdem unterschied sich die SRMA-Gruppe signifikant von den nicht-entzündlichen und den gesunden Tieren im Zellgehalt. Eine Pleozytose mit Neutrophilie aufgrund einer Aktivierung chemotaktischer Faktoren im CSF (Tipold et al. 1995; Schwartz et al. 2008a) ist charakteristisch für SRMA und bereits mehrfach in der Literatur beschrieben worden (Tipold u. Jaggy 1994; Tipold et al. 1999; Lowrie et al. 2009).

Korreliert man die Zellzahlen mit dem Glukose-Quotienten der Erstuntersuchung für alle Diagnosen, so ergab sich eine negative Korrelation, der Glukose-Quotient sinkt mit steigender Zellzahl (Abb. 5). Untersucht man diese Korrelation nur für die Diagnose SRMA, so ergibt sich noch ein stärkerer Zusammenhang (Abb. 6). Dies lässt den Schluss zu, dass die Veränderungen in den Glukose-Quotienten durch die erhöhten Zellzahlen und den dadurch erhöhten zellulären Verbrauch an Glukose bei entzündlichen Veränderungen des ZNS erklärt werden können. Der erhöhte Glukoseverbrauch kann durch die Aktivierung der neutrophilen Granulozyten, z.B. in Form von gesteigerter Phagozytose-Aktivität und Sauerstoff-Radikal-Produktion und die damit gesteigerte Glykolyse erklärt werden (Tipold 2003a).

Weiterhin konnte festgestellt werden, dass sich die Glukose-Quotienten der Erstuntersuchung in der SRMA-Gruppe signifikant von jenen der Kontrolluntersuchung unterschieden (Abb. 8). Nach einer 4-6 wöchigen Behandlungsphase mit Prednisolon (Behandlungsschema siehe (Tipold u. Schatzberg 2010) lag der Median des Glukose-Quotienten bei der Kontrolluntersuchung deutlich höher als bei unbehandelten Tieren zum Diagnosezeitpunkt der Erkrankung. Zu beiden Untersuchungszeitpunkten lagen die Glukose-Quotienten jedoch innerhalb der physiologischen Referenzwerte von 60 - 80 % des Glukose-Serum-Spiegels. Der Anstieg des Glukose-Quotienten bei der 1. Kontrolluntersuchung kann verschiedene Ursachen haben. Einerseits lässt er sich mit der durch die Reduktion der Zellzahl im CSF in Folge der entzündungshemmenden Behandlung durch Prednisolon (Melby 1977) erklären. Die

Reduzierung der Zellzahl im CSF verursacht eine Verminderung des Glukose-Metabolismus im ZNS und dadurch einen Anstieg der Glukose-Konzentration. Andererseits könnte auch eine durch die Glukokortikoid-Aufnahme gesteigerte Glukoneogenese durch vermehrte Aktivierung der Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase und der Glukose-6-Phosphatase einen Anstieg der Glukose-Konzentration im ZNS hervorrufen (Henneman u. Bunker 1957; Lussier et al. 1985). Inwiefern die Prednisolon Behandlung bei SRMA Erkrankungen einen Effekt auf den zentralen Glukose-Metabolismus hat, ließe sich durch Messung der Laktat-Konzentration im CSF nachweisen, da Prednisolon auch die Umwandlung von Laktat in Pyruvat über eine Hemmung der Laktat-Dehydrogenase reduziert und dadurch eine Laktatazidose hervorrufen könnte (Boysen et al. 2009).

Anhand der Analyse der Protein-Gehalte (mg/dL) im CSF konnte keine Unterscheidung zwischen den Gruppen SRMA, BM und ME vorgenommen werden (Abb. 9). Außerdem unterschied sich die Gruppe SRMA auch nicht signifikant von neoplastischen Erkrankungen des ZNS. Dies stimmt mit Literaturangaben überein, die für alle vier genannten Gruppen eine Erhöhung des Protein-Gehalts infolge intrathekaler Immunglobulinsynthese nennen (Tipold 2003a; Dickinson et al. 2006) und/oder eine Zunahme des Protein-Gehaltes als unspezifischen Marker für eine Störung der Blut-Hirn-Schranke annehmen (Bohn et al. 2006).

Zusammenfassend lassen sich aus dieser Studie folgende Schlussfolgerungen ziehen:

Der Glukose-Quotient aus dem Glukose-Spiegel im Serum und im CSF kann als einzelner Wert nicht für eine diagnostische Abgrenzung der bakteriellen Meningitis von SRMA bei Hunden genutzt werden. Die Erniedrigung des Glukose-Quotienten lässt sich anhand des erhöhten Glukose-Metabolismus aufgrund der Pleozytose im CSF bei beiden Erkrankungen erklären. Außerdem ist der Glukose-Quotient ein sehr empfindlicher Parameter, der vom Serum-Spiegel der Glukose und vom Zeitpunkt der CSF-Punktion in Relation zur Blutentnahme abhängt (Kleine et al. 2003). Alle genannten Faktoren beeinflussen den Glukose-Gehalt im CSF stärker als der bakterielle Stoffwechsel.



In der Humanmedizin wurden daher bereits weitere Parameter aus dem CSF zur Abgrenzung der BM von anderen Meningitiden getestet. Diese Parameter sind die Messung von  $\text{TNF}_\alpha$  im CSF (Hegen u. Deisenhammer 2009), CRP in Serum und CSF (Ray et al. 2007) und Laktat-Messung im CSF (Kleine et al. 2003; De Almeida et al. 2009) zur Abgrenzung der BM von Meningitiden anderer Genese.

Da  $\text{TNF}_\alpha$  als proinflammatorisches Molekül die chemotaktische Aktivierung von neutrophilen Granulozyten beeinflusst (Tizard 2004), ist zu erwarten, dass dieser Faktor sowohl bei bakterieller Meningitis als auch bei SRMA erkrankten Hunden eine Rolle spielt. Auch Messungen des CRP bei Hunden mit SRMA im Vergleich zu anderen inflammatorischen Erkrankungen sind bereits durchgeführt worden (Bathen-Noethen et al. 2008). Die Messung des Laktats im CSF ergibt keine spezifischen Unterschiede zwischen den entzündlichen ZNS-Erkrankungen (Lobert et al. 2003). Eine Bestimmung der Laktatkonzentration im CSF bietet jedoch einen anderen Vorteil. Da der Laktat-Gehalt im CSF nicht mit dem Serum-Gehalt korreliert ist (Deisenhammer et al. 2006), hätte man einen Parameter, der den zerebralen Metabolismus widerspiegelt (Abro et al. 2009). Durch eine Messung des Laktat-Spiegels bei der Erstuntersuchung und bei den folgenden Kontrollen bei SRMA-Patienten könnte ein möglicher Anstieg der Laktat-Konzentration im CSF aufgrund der Prednisolon-Behandlung aufgedeckt werden.

Da ein kultureller Nachweis in weniger als 20 % bei histopathologisch bestätigten bakteriellen Infektionen des ZNS positiv ist (Radaelli u. Platt 2002) und ein direkter mikroskopischer Nachweis selten ist (Dawson et al. 1999), bleibt vor allem die Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) zum Nachweis eines Infektionserregers. Für die PCR konnten hohe Sensitivität und Spezifität zum Nachweis bakterieller Infektionen beim Menschen (Saravolatz et al. 2003; Schuurmann et al. 2004) nachgewiesen werden. Daher sind weitere Studien zur Evaluierung der diagnostischen Eignung und zur Optimierung der Anwendung der PCR zum Nachweis bakterieller Infektionen des ZNS bei Hunden notwendig.

## 2.7 Literaturverzeichnis

Abro, A. H., A. S. Abdou, A. M. Ustadi, A. A. Saleh, N. J. Younis u. W. F. Doleh (2009): Csf lactate level: A useful diagnostic tool to differentiate acute bacterial and viral meningitis. *JPMA Journal of the Pakistan Medical Association* 59, 508-511

Allan, R., S. G. Fenwick, P. Clark u. N. Cave (2004): Meningitis in a dog caused by *Prevotella oralis*. *Journal of Small Animal Practice* 45, 421-423

Anfinsen, K. P., M. Berendt, F. J. H. Liste, T. R. Haagensen, A. Indrebo, F. Lingaas, O. Stigen u. L. Alban (2008): A retrospective epidemiological study of clinical signs and familial predisposition associated with aseptic meningitis in the norwegian population of nova scotia duck tolling retrievers born 1994-2003. *Canadian Journal of Veterinary Research-Revue Canadienne De Recherche Veterinaire* 72, 350-355

Bathen-Noethen, A., R. Carlson, D. Menzel, R. Mischke u. A. Tipold (2008): Concentrations of acute-phase proteins in dogs with steroid responsive meningitis-arteritis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 22, 1149-1156

Bohn, A. A., T. B. Wills, C. L. West, R. L. Tucker u. R. S. Bagley (2006): Cerebrospinal fluid analysis and magnetic resonance imaging in the diagnosis of neurologic disease in dogs: A retrospective study. *Veterinary Clinical Pathology* 35, 315-320

Bonsu, B. K., H. W. Ortega, M. J. Marcon u. M. B. Harper (2008): A decision rule for predicting bacterial meningitis in children with cerebrospinal fluid pleocytosis when gram stain is negative or unavailable. *Academic Emergency Medicine* 15, 437-444

Boysen, S. R., M. Bozzetti, L. Rose, M. Dunn u. D. S. J. Pang (2009): Effects of prednisone on blood lactate concentrations in healthy dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 23, 1123-1125

Cizinauskas, S., A. Jaggy u. A. Tipold (2000): Long-term treatment of dogs with steroid-responsive meningitis-arteritis: Clinical, laboratory and therapeutic results. *Journal of Small Animal Practice* 41, 295-301

Dawson, K. G., J. C. Emerson u. J. L. Burns (1999): Fifteen years of experience with bacterial meningitis. *Journal of Pediatric Infectious Diseases* 18, 816-822

De Almeida, S. M., F. L. Faria, K. D. Fontes, G. M. Buczenko, D. B. Berto, S. M. Raboni, L. R. Vidal u. M. B. Nogueira (2009): Quantitation of cerebrospinal fluid lactic acid in infectious and non-infectious neurological diseases. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 47, 755-761

De Lahunta, A. G., E. (2009): Veterinary neuroanatomy and clinical neurology. W.B. Saunders, Elsevier Science, St. Louis

Deisenhammer, F., A. Bartos, R. Egg, N. E. Gilhus, G. Giovannoni, S. Rauer u. F. Sellebjerg (2006): Guidelines on routine cerebrospinal fluid analysis. Report from an efns task force. European Journal of Neurology 13, A1-A10

Dewey, C. M. (2008): A practical guide to canine and feline neurology. Wiley-Blackwell, Iowa

Di Terlizzi, R. u. S. Platt (2006): The function, composition and analysis of cerebrospinal fluid in companion animals: Part i - function and composition. Veterinary Journal 172, 422-431

Dickinson, P. J., B. K. Sturges, P. H. Kass u. R. A. Lecouteur (2006): Characteristics of cisternal cerebrospinal fluid associated with intracranial meningiomas in dogs: 56 cases (1985-2004). Javma-Journal of the American Veterinary Medical Association 228, 564-567

Dubos, F., B. Lamotte, F. Bibi-Triki, F. Moulin, J. Raymond, D. Gendrel, G. Breart u. M. Chalumeau (2006): Clinical decision rules to distinguish between bacterial and aseptic meningitis. Archives of Disease in Childhood 91, 647-650

Espino, L., R. Bermudez, L. E. Fidalgo, A. Gonzalez, N. Mino u. M. I. Quiroga (2006): Meningoencephalitis associated with staphylococcus warneri in a dog. Journal of Small Animal Practice 47, 598-602

Friedland, I. R. u. G. H. Mccracken (1994): Drug-therapy - management of infections caused by antibiotic-resistant streptococcus-pneumoniae. New England Journal of Medicine 331, 377-382

Gray, L. D. u. D. P. Fedorko (1992): Laboratory diagnosis of bacterial-meningitis. Clinical Microbiology Reviews 5, 130-145

Hegen, H. u. F. Deisenhammer (2009): Cerebrospinal fluid biomarkers in bacterial meningitis. Laboratoriumsmedizin-Journal of Laboratory Medicine 33, 321-331

Henneman, D. H. u. J. P. Bunker (1957): Pattern of intermediary carbohydrate metabolism in cushings syndrome. Am. J. Med. 23, 34-45

Irwin, P. J. u. B. W. Parry (1999): Streptococcal meningoencephalitis in a dog. Journal of the American Animal Hospital Association 35, 417-422

Jordan, S. D., A. C. Konner u. J. C. Bruning (2010): Sensing the fuels: Glucose and lipid signaling in the CNS controlling energy homeostasis. Cell. Mol. Life Sci. 67, 3255-3273

Kleine, T. O., P. Zwerenz, P. Zofel u. K. Shiratori (2003): New and old diagnostic markers of meningitis in cerebrospinal fluid (CSF). *Brain Research Bulletin* 61, 287-297

Leib, S. L., R. Boscacci, O. Gratzl u. W. Zimmerli (1999): Predictive value of cerebrospinal fluid (csf) lactate level versus csf/blood glucose ratio for the diagnosis of bacterial meningitis following neurosurgery. *Clinical Infectious Diseases* 29, 69-74

Lobert, V., R. Mischke u. A. Tipold (2003): Lactate and pyruvate levels in blood and cerebrospinal fluid. *Kleintierpraxis* 48, 735-+

Lowrie, M., J. Penderis, M. McLaughlin, P. D. Eckersall u. T. J. Anderson (2009): Steroid responsive meningitis-arteritis: A prospective study of potential disease markers, prednisolone treatment, and long-term outcome in 20 dogs (2006-2008). *Journal of Veterinary Internal Medicine* 23, 862-870

Lussier, B., M. Vranic, C. Gauthier u. G. Hetenyi (1985): Glucoregulation in dogs treated with methyl-prednisolone. *Metab.-Clin. Exp.* 34, 906-911

Melby, J. C. (1977): Clinical pharmacology of systemic corticosteroids. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 17, 511-527

Meric, S. M. (1988): Canine meningitis - a changing emphasis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2, 26-35

Oliver, J. A. C., F. J. Llabres-Diaz, D. J. Gould u. R. M. Powell (2009): Central nervous system infection with staphylococcus intermedius secondary to retrobulbar abscessation in a dog. *Veterinary Ophthalmology* 12, 333-337

Poncelet, L. u. M. Balligand (1993): Steroid responsive meningitis in 3 boxer dogs. *Veterinary Record* 132, 361-362

Radaelli, S. T. u. S. R. Platt (2002): Bacterial meningoencephalomyelitis in dogs: A retrospective study of 23 cases (1990-1999). *Journal of Veterinary Internal Medicine* 16, 159-163

Ray, P., G. Badarou-Acosi, A. Viallon, D. Boutoille, M. Arthaud, D. Trystram u. B. Riou (2007): Accuracy of the cerebrospinal fluid results to differentiate bacterial from non bacterial meningitis, in case of negative gram-stained smear. *American Journal of Emergency Medicine* 25, 179-184

Saravolatz, L. D., O. Manzor u. N. Vandervelde (2003): Broad-range bacterial polymerase chain reaction for early detection of bacterial meningitis. *Clinical Infectious Diseases* 36, 40-45

Schuurmann, T., R. F. De Boer u. A. M. Kooistra-Smid (2004): Prospective study of use of pcr amplification and sequencing of 16s ribosomal DNA from cerebrospinal

fluid for diagnosis of bacterial meningitis in a clinical setting. *Journal of Clinical Microbiology* 42, 734-740

Schwartz, M., R. Carlson u. A. Tipold (2008a): Selective cd11a upregulation on neutrophils in the acute phase of steroid-responsive meningitis-arteritis in dogs. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 126, 248-255

Schwartz, M., P. F. Moore u. A. Tipold (2008b): Disproportionally strong increase of b cells in inflammatory cerebrospinal fluid of dogs with steroid-responsive meningitis-arteritis. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 125, 274-283

Straus, S. E., K. E. Thorpe u. J. Holroyd-Leduc (2006): How do I perform a lumbar puncture and analyze the results to diagnose bacterial meningitis? *Jama-Journal of the American Medical Association* 296, 2012-2022

Tipold (2000): Steroid-responsive meningitis-arteritis in dogs. In: Kirk`s current veterinary therapy xiii: Small animal practice Philadelphia USA, S. 978-981

Tipold (2003): Cerebrospinal fluid. In: *Clinical neurology in small animals*. International Veterinary Information Service, Ithaca, New York, USA, S.

Tipold, A. (1995): Diagnosis of inflammatory and infectious-diseases of the central-nervous-system in dogs - a retrospective study. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 9, 304-314

Tipold, A., R. Fatzer, A. Jaggy, A. Zurbriggen u. M. Vandeveld (1993): Necrotizing encephalitis in yorkshire terriers. *Journal of Small Animal Practice* 34, 623-628

Tipold, A. u. A. Jaggy (1994): Steroid-responsive meningitis-arteritis in dogs - long-term study of 32 cases. *Journal of Small Animal Practice* 35, 311-316

Tipold, A., P. Moore, A. Zurbriggen u. M. Vandeveld (1999): Lymphocyte subset distribution in steroid responsive meningitis-arteritis in comparison to different canine encephalitides. *Journal of Veterinary Medicine Series a-Physiology Pathology Clinical Medicine* 46, 75-85

Tipold, A., H. Pfister, A. Zurbriggen u. M. Vandeveld (1994): Intrathecal synthesis of major immunoglobulin classes in inflammatory diseases of the canine CNS. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 42, 149-159

Tipold, A. u. S. J. Schatzberg (2010): An update on steroid responsive meningitis-arteritis. *Journal of Small Animal Practice* 51, 150-154

Tipold, A., M. Vandeveld u. A. Zurbriggen (1995): Neuroimmunological studies in steroid-responsive meningitis-arteritis in dogs. *Research in Veterinary Science* 58, 103-108

Tizard, I. (2004): Veterinary immunology. Saunders, Philadelphia, USA

Vite, C. H. (2005): Inflammatory diseases of the central nervous system. In: Braund's clinical neurology in small animals: Localization, diagnosis and treatment International Veterinary Information Service, Ithaca, S.

### **3 Kapitel 2: Familiär gehäuftes Auftreten der steril eitrigen Meningitis-Arteritis in einer Zucht von Petit Basset Griffon Vendéen**

Steroid-responsive meningitis-arteritis in three littermates of Petit Basset Griffon Vendéen

Julia Voss<sup>1</sup>, Kai Rentmeister<sup>2</sup>, Arianna Maiolini<sup>1</sup>, Andrea Tipold<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinik für Kleintiere

Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover

Bünteweg 9

30559 Hannover

<sup>2</sup>Tierärztliche Praxis für Neurologie

Mainfrankenpark 16b

97337 Dettelbach

Korrespondenzadresse:

Julia Voss

Klinik für Kleintiere

Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover

Bünteweg 9

30559 Hannover

[julia.voss@tiho-hannover.de](mailto:julia.voss@tiho-hannover.de)

### 3.1 Zusammenfassung

Schlüsselwörter: SRMA, Petit Basset Griffon Vendéen, Stammbaum

Diese Fallstudie beschreibt das Auftreten der steril eitrigen Meningitis-Arteritis (SRMA) bei drei von neun Wurfgeschwistern aus einem Wurf der Hunderasse Petit Basset Griffon Vendéen. Alle drei Wurfgeschwister und ihre Mutter wurden von ihren Besitzern mit Fieber, Inappetenz, Schmerzen und Bewegungsunlust in der Klinik für Kleintiere der Tierärztlichen Hochschule Hannover vorgestellt. Die allgemeine und neurologische Untersuchung, sowie die Blut- und Liquor-Untersuchungen ließ bei den drei Welpen die Verdachtsdiagnose SRMA zu. Die Durchführung einer adäquaten mehrmonatigen Therapie führte zum Abklingen der klinischen Symptome. Die Werte der Blut- und Liquoranalysen lagen bei Beendigung der Therapie wieder im Referenzbereich. Bei der Mutter wurde eine Tonsillitis festgestellt, die antibiotisch behandelt wurde.

Das Auftreten der SRMA bei mehreren Geschwistern innerhalb eines Wurfes deutet auf eine multifaktorielle Ätiologie mit einer genetischen Komponente hin und gibt Anlass zu weiteren Studien zu genetischen Prädispositionen und verwandtschaftlichen Analysen zur Erforschung der Ätiologie und Pathogenese dieser Erkrankung.

### 3.2 Summary

Keywords: SRMA, Petit Basset Griffon Vendéen, pedigree

Three of nine juvenile littermates of the breed Petit Basset Griffon Vendéen and their mother were presented with fever, inappetence, cervical pain and apathy. General



and neurological examination as well as laboratory analysis of blood and CSF samples resulted in the diagnosis steroid-responsive meningitis-arteritis (SRMA) in the three littermates. Appropriate treatment was instituted and the three dogs responded with resolution of clinical signs. Blood and CSF sample analysis were within reference ranges when terminating the therapy. Medical examinations in the mother revealed a tonsillitis, which was treated antibiotically. The occurrence of SRMA in siblings of a litter is rarely described in the literature and supports the suspicion of a multifactorial etiology of the disease including a genetic predisposition. In addition it encourages the need for further studies on genetic predispositions and candidate genes in the etiology and pathogenesis of SRMA.

### **3.3 Einführung**

Die steril eitrige Meningitis-Arteritis (SRMA) ist eine der am häufigsten diagnostizierten Ursachen für Meningitis bei jungen Hunden (Tipold 1995; Webb et al. 2002). Beim Menschen sind ähnliche Syndrome bekannt, wie das Kawasaki-Syndrom und die Henoch-Schönlein-Purpura. Bei diesen tritt vor allem eine Arteritis der Haut und Schleimhäute auf, während Meningitis und neurologische Ausfallerscheinungen nur als Nebensymptome beobachtet werden (Dannecker 2006; Saulsbury 2007). In der vorliegenden Studie soll das Auftreten von SRMA bei drei Wurfgeschwistern aus einem Wurf von neun Petit Basset Griffon Vendéen dargestellt werden.

Die steril eitrige Meningitis-Arteritis betrifft typischerweise mittel- bis großrassige Hunde im Alter von 6 bis 18 Monaten (Cizinauskas et al. 2000). Rasseprädispositionen sind bereits bekannt für Beagle, Boxer, Berner Sennenhund und Nova Scotia Duck Tolling Retriever (Vite 2005; Anfinson et al. 2008). Diese Rassen sind überproportional häufig betroffen, es können aber auch Hunde jeder anderen Rasse oder Mischlinge erkranken.

Die Erkrankung tritt in zwei Ausprägungsformen auf: Die klassische akute Form und die protrahierte chronische Form. Die akute Form geht einher mit Fieber, Hyperästhesie im Bereich der Wirbelsäule, steifem Gang und zervikaler Rigidität (Tipold u. Jaggy 1994). Häufig zeigen erkrankte Hunde eine gesenkte Kopf-Halshaltung und sind hochgradig schmerzhaft, so dass jegliche Manipulation eine Schmerzreaktion hervorruft (Tipold u. Schatzberg 2010). Die protrahierte chronische Form kann einhergehen mit Parese und Ataxie, sowie zusätzlichen neurologischen Ausfallserscheinungen wie Anisokorie, Strabismus und reduzierter Drohanwort. Diese Erscheinungsform der SRMA tritt bei Rückfällen akuter Erkrankungen oder bei unerkannten SRMA-Fällen auf, bei denen keine Behandlung erfolgte (Tipold u. Jaggy 1994).

Im Blutbild zeigen sich eine Neutrophilie mit Linksverschiebung sowie erhöhte IgA-Werte, erhöhte Konzentrationen an Akute-Phase-Proteinen, wie z.B. C-reaktives Protein (Bathen-Noethen et al. 2008) im Serum. Veränderungen im Liquor cerebrospinalis (CSF) sind charakterisiert durch eine polymorphonukläre Pleozytose, erhöhte Protein-Konzentration und ein Anstieg der IgA-Konzentration (Tipold u. Jaggy 1994; Cizinauskas et al. 2000). Histopathologisch finden sich eine mononukleäre Entzündung der Meningen, sowie periarterielle Entzündungen bis hinzu Zerstörungen und Stenose der Blutgefäße (P. W. Snyder et al. 1995; Tipold et al. 1995).

Die genaue Ätiologie der SRMA ist unbekannt. Vermutlich liegt eine Fehlregulation des Immunsystems vor. Hinweisend für eine immunmedierte Ätiologie sind der starke Anstieg der IgA-Konzentrationen in Serum und CSF (Tipold et al. 1994) und die vermehrte Aktivierung von TH<sub>2</sub>-Zellen (Schwartz et al. 2008b). Die neutrophile Pleozytose im CSF bei SRMA wird mit einer vermehrten Expression des Integrins CD11a in Verbindung gebracht (Schwartz et al. 2008a). Ein weiterer Hinweis auf eine immunmedierte Genese der SRMA ist das Ansprechen auf eine Therapie mit Prednisolon (Cizinauskas et al. 2000) als Mittel der Wahl für mindestens 6 Monate (Tipold 2000). Der auslösende Faktor für die Veränderungen im Immunsystem der betroffenen Hunde konnte bisher nicht bestimmt werden (Poncelet u. Balligand 1993; Tipold et al. 1994).

Das familiär gehäufte Auftreten von SRMA wurde in der Literatur bis jetzt vor allem innerhalb eines Stammbaumes der norwegischen Zucht von Nova Scotia Duck Tolling Retrievern beschrieben (Anfinsen et al. 2008). Dabei konnte nachgewiesen werden, dass die Elternpaare der erkrankten Hunde dieses Stammbaumes alle von einem gemeinsamen Vorfahren in der norwegischen Zuchtlinie abstammen. In genetischen Studien zur Identifikation von Gen-Loci im Zusammenhang mit dem Auftreten von SRMA konnten zudem mehrere genetische Risiko-Faktoren für die Erkrankung an SRMA bestimmt werden (Wilbe et al. 2009).

Die Rasse Petit Basset Griffon Vendéen ist eine von der Fédération Cynologique Internationale (FCI) anerkannte niederläufige Jagdhunderasse, die ihren Ursprung in der französischen Vendée hat. Petit Bassets werden in ihrem Ursprungsland noch heute zur Treibjagd eingesetzt, in Deutschland ist diese Rasse als Familien- und Begleithund beliebt. Die niederläufige Variante der Bassets wurde bereits im 15. Jahrhundert das erste Mal erwähnt, Ende des 19. Jahrhundert begann eine gezielte Zucht des Petit Basset Griffon Vendéen. 1907 wurden in Frankreich erste Rasseclubs für die Petit Bassets gegründet, 1990 auch in Deutschland.

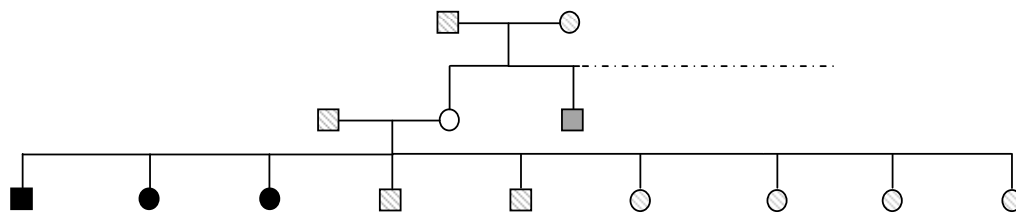
### **3.4 Material und Methode**

Für die vorgestellte Fallstudie wurden Patientendaten aus der Klinik für Kleintiere der Tierärztlichen Hochschule Hannover ausgewertet. Es handelte sich um einen Wurf von neun Welpen der Rasse Petit Basset Griffon Vendéen. Aus diesem Wurf wurden drei Geschwister (1 männlich, 2 weiblich) und ihre Mutter von ihren Besitzern in der Klinik für Kleintiere der Tierärztlichen Hochschule vorgestellt. Bei den vorgestellten Hunden wurde eine Allgemeinuntersuchung und eine neurologische Untersuchung durchgeführt, Blut für klinische Chemie, Blutbild und IgA-Bestimmung entnommen, Röntgenaufnahmen des Thorax angefertigt, sowie Liquorpunktionen zur Bestimmung der Zellzahl, Zelldifferenzierung und Messung des Proteingehalts sowie der IgA-Konzentration und für eine bakteriologische Untersuchung vorgenommen. Zur









Verlaufsbeurteilung fanden alle vier bis sechs Wochen Nachuntersuchungen mit Blutuntersuchung und Liquorentnahme bei den drei Wurfgeschwistern statt.

### 3.5 Ergebnisse

Die erkrankten Wurfgeschwister (2 w, 1 m; Abb. 1) waren bei Erstvorstellung zwischen 9 und 18 Monate alt, die Mutter des Wurfes 2 Jahre und 10 Monate. Die vier Hunde wurden anamnestisch mit Fieber, Inappetenz, Schmerzen und Bewegungsunlust vorgestellt. Alle Hunde waren zum Zeitpunkt der Vorstellung geimpft und entwurmt. Der männliche Welpe wurde beim Haustierarzt vorbehandelt mit Dexamethason, Amoxicillin/Clavulansäure und Doxycyclin. Bei der Mutter und einem der weiblichen Wurfgeschwister fand eine antibiotische Vorbehandlung (Enrofloxacin/Penicillin) statt. Alle Vorbehandlungen brachten aber keine Besserung des Allgemeinbefindens. Vorberichtlich litt auch der Bruder der Mutter unter ähnlichen Symptomen. Über den Krankheitsverlauf dieses Hundes war jedoch nichts weiter bekannt. Der Stammbaum der Familie ist in Abbildung 1 dargestellt.



**Abb. 1: Stammbaum der untersuchten Wurfgeschwister**

- Männliche Tiere als Quadrat, weibliche Tiere als Kreis dargestellt
- Gesundheitsstatus unbekannt  
- Erkrankt  
- Gesund  
- Vermutlich erkrankt  
- Verwandschaft unbekannt - - - - -

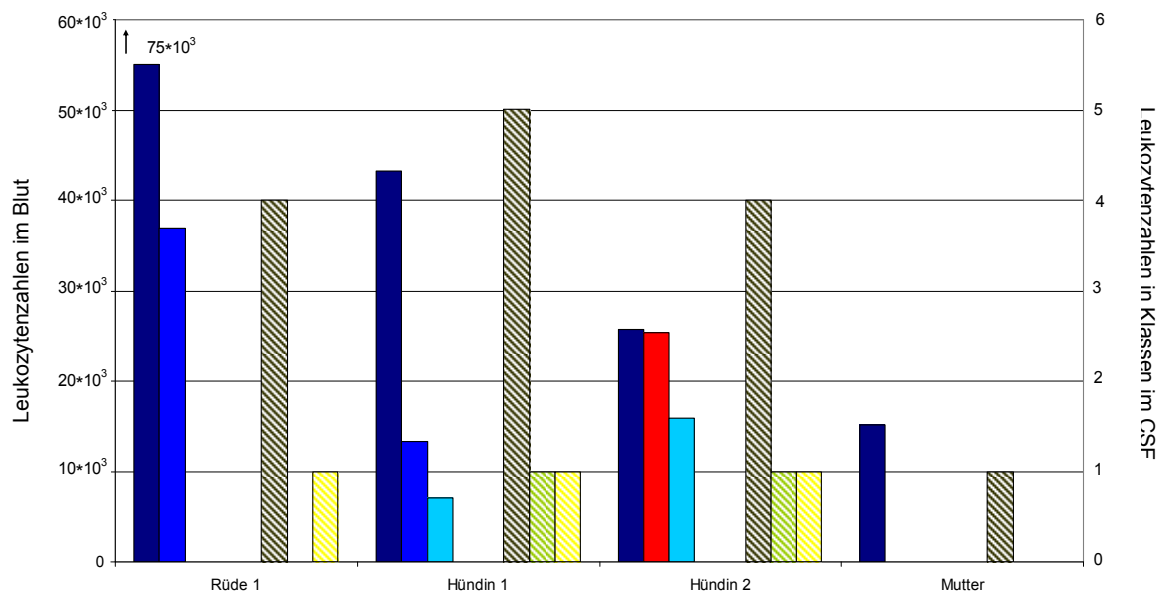
Die Allgemeinuntersuchung der vier Hunde ergab als abweichenden Befund erhöhte Körpertemperatur bei den drei Welpen, die Untersuchung der Mutter ergab einen AV-Block 2. Grades sowie hervorgetretene und gerötete Tonsillen. In der neurologischen Untersuchung zeigten die drei Welpen steifen Gang und Hyperästhesie in der Halswirbelsäule. Die Untersuchung der Kopfnerven, der spinalen Reflexe und der Korrekturreaktionen waren ohne besondere Befunde.

Die röntgenologische Untersuchung des Thorax und die Blutchemie waren bei allen vier Hunden ohne abweichende Befunde. Im Blutbild wurde bei den Welpen eine hochgradige bis mittelgradige Leukozytose festgestellt (Abb. 2). Die Mutter der Welpen hatte nur eine geringgradige Erhöhung der Leukozyten im Blut. Bei allen drei Welpen wurde im Liquor eine deutliche Pleozytose mit erhöhtem Gehalt von neutrophilen Granulozyten gefunden, bei der Mutter lagen die Zellzahlen im Liquor im Bereich einer Normozytose (Abb. 2; Tab. 2 im Anhang). Bakteriologische Untersuchungen der Liquorproben waren negativ. Beim männlichen Welpen, einer der weiblichen Welpen und bei der Mutter wurden IgA-Werte im Liquor und Serum bei der Erstkonsultation simultan gemessen. Bei den beiden Welpen zeigte sich sowohl im CSF als auch im Serum ein deutlicher Anstieg der IgA-Werte (männlicher Welpe: IgA Serum: 498,6 µg/mL; IgA CSF: 4 µg/mL; weiblicher Welpe: IgA Serum: 1470 µg/mL; IgA CSF: 59,9 µg/mL). Als Referenzwerte gelten: IgA Serum < 100 µg/mL; IgA CSF < 0,2 µg/mL (Tipold et al. 1994). Beim zweiten weiblichen Welpen fand eine Messung der IgA-Werte bei der zweiten Kontrolle statt, auch hier waren die Werte noch erhöht (IgA Serum: 78 µg/mL; IgA CSF: 0,78 µg/mL). Die Werte der Mutter lagen im physiologischen Bereich (IgA Serum: 33,1; IgA CSF: 0,14 µg/mL).

Aufgrund der Gesamtheit der erhobenen Befunde wurde bei den drei Welpen die Verdachtsdiagnose steril eitrige Meningitis-Arteritis gestellt. Bei der Mutter wurde eine Tonsillitis diagnostiziert, die antibiotisch behandelt wurde.

Bei den drei Wurfgeschwistern fand daraufhin eine Behandlung mit zunächst immunsuppressiven, danach entzündungshemmenden Dosen von Prednisolon statt. Dabei wurde initial mit einer Dosierung von 4 mg/kg SID für 2 Tage begonnen. Danach erfolgte eine Reduktion auf 2 mg/kg SID für 1 Woche, daraufhin auf 1 mg/kg SID und im weiteren eine Reduktion der Dosis bis auf 0.5 mg/kg/48-72h.

Die Therapie wurde nach mehrmonatiger Behandlung und unauffälligen CSF- und Blutbefunden beendet. Bei einem der weiblichen Welpen trat 36 Tage nach Therapiebeginn ein Rezidiv nach Reduktion der Dosis auf 0.5 mg/kg auf (Hündin 2 in Abb. 2). Sie wurde nochmals mit Fieber und Schmerzen in der Klinik vorgestellt. Nach einer Erhöhung der Prednisolon-Dosis auf 1 mg/kg war die Hündin klinisch wieder symptomfrei und auch eine erneute Liquorprobe 28 Tage später war unauffällig. Die Hündin wurde daraufhin nach dem obigen Behandlungsschema weiter behandelt. Bei allen Hunden konnte mit Hilfe des dargestellten Behandlungsschemas eine vollständige Remission der klinischen Zeichen und eine Stabilisierung der Laborwerte im Bereich der Referenzwerte erreicht werden, so dass die Behandlung nach 7, 9 und 6 Monaten beendet werden konnte.



**Abb. 2:** Leukozytenzahlen im Blutbild und im CSF der erkrankten Welpen und der Mutter bei Erstkonsultation und im Verlauf der Behandlung  
 Ausgefüllte Balken: Leukozytenzahlen im Blut  
 Erstkonsultation ■; 1. Kontrolle ■; 2. Kontrolle ■; Rezidiv ■;  
 Schraffierte Balken Leukozytenklassen im CSF  
 Erstkonsultation ▨; 1. Kontrolle ▨;  
 Klasse 1: < 8 Zellen/3µl CSF; Klasse 2: 8-50 Zellen/3µl CSF; Klasse 3: 51-300 Zellen/3µl CSF; Klasse 4: 301-1000 Zellen/3µl CSF; Klasse 5: >1000 Zellen/3µl CSF

### 3.6 Diskussion

Die steril eitrige Meningitis-Arteritis ist eine relativ häufige, von anderen zentralnervösen Entzündungen abzugrenzende neurologische Erkrankung bei jungen Hunden. Sie wurde bereits 1972 durch Vandeveld (Vandeveld u. Frankhauser 1972) beschrieben. Seitdem sind für verschiedene Rassen Prädispositionen beschrieben worden. So zum Beispiel für Beagle (Harcourt 1978; Brooks 1984; Hayes et al. 1989), Berner Sennenhund (Meric et al. 1986; Tipold u. Jaggy 1994; Gandini et al. 2003), Boxer (Hoff u. Vandeveld 1981; Poncelet u. Balligand 1993; Tipold u. Jaggy 1994; Behr u. Cauzinille 2006), Deutsch Kurzhaar (Irving u. Chrisman 1990) und Nova Scotia Duck Tolling Retriever (Anfinsen et al. 2008). Das gehäufte Vorkommen von SRMA innerhalb der Rasse Petit Basset Griffon Vendéen wurde bis jetzt noch nicht beschrieben.

Vom 01.01.1999 bis zum 31.07.2010 ist bei 95 Hunden verschiedener Rassen in der Klinik für Kleintiere der Tierärztlichen Hochschule Hannover die Verdachtsdiagnose SRMA gestellt worden. In dem gleichen Zeitraum wurden 50 Hunde der Rasse Petit Basset Griffon Vendéen mit unterschiedlichen Erkrankungen in der Klinik untersucht. Davon bestand bei fünf Hunden die Verdachtsdiagnose SRMA, drei der betroffenen Hunde stammten aus demselben Wurf, zu den beiden anderen Hunden gibt es keine Angaben zu verwandtschaftlichen Verhältnissen. Von allen vorgestellten Hunden mit SRMA in der Klinik für Kleintiere der Tierärztlichen Hochschule Hannover ist die Rasse Petit Basset Griffon damit die 6. häufigste Rasse. Größere Anteile an SRMA erkrankten Hunden hatte in dem untersuchten Zeitraum in dieser Klinik die Rassen Beagle, Berner Sennenhund, Mischlingshunde, Boxer und Jack-Russel-Terrier.

Die klinischen Erscheinungen, zervikale Hyperästhesie, steifer Gang und Fieber und die Leukozytose in der hämatologischen Untersuchung der drei an SRMA erkrankten Hunde sind typische Symptome dieser Erkrankung und in anderen Fallstudien beschrieben (Cizinauskas et al. 2000; Gandini et al. 2003; Goles et al. 2009). Die Liquoruntersuchungen ergaben, wenn messbar, erhöhte Proteingehalte (> 25 mg/dL)

und deutlich erhöhte Zellzahlen mit einem hohen Anteil neutrophiler Granulozyten (Tab. 2 im Anhang). Dieses Ergebnis stimmt mit anderen Studien zu entzündlichen Erkrankungen des ZNS überein (Tipold 1995). Obwohl ein Anstieg des Proteingehalts im Liquor nicht spezifisch für SRMA ist, ist er doch ein Anzeichen für eine Störung der Blut-Hirn-Schranke (Tipold 2003b) aufgrund einer polymorphonukleären Infiltration der Leptomeningen, die typisch auch für diese Erkrankung ist (Behr u. Cauzinille 2006), oder einer intrathekalen Immunglobulinsynthese. Im Verlauf der Behandlung ist bei allen drei Hunden eine Reduzierung des Proteingehaltes im Liquor (Tab. 2 im Anhang) zu verzeichnen, was für ein Ansprechen auf die entzündungshemmende Therapie sprechen könnte. Die simultane Erhöhung der IgA Konzentrationen in Serum und Liquor konnte bereits in Studien als starker diagnostischer Hinweis auf eine SRMA bewiesen werden (Tipold et al. 1995; M. Lowrie et al. 2009; Maiolini et al. 2011) und dient gleichzeitig als Grundlage für die Annahme, dass die SRMA einer immunmedierten Ätiologie zu Grunde liegt (Felsburg et al. 1992).

Ein weiterer Hinweis auf eine Beteiligung des Immunsystems ist das Ansprechen auf eine Therapie mit Prednisolon, wie es auch die drei Hunde in dieser Fall-Studie zeigten. Glukokortikosteroide sind das Mittel der Wahl bei der Therapie der SRMA. Sie wirken immunsuppressiv und antiinflammatorisch. Ihr Wirkmechanismus wird über eine Hemmung der Leukozytenmigration durch Blockade der Zytokin-, Prostaglandin- und Leukotrien-Produktion vermittelt. So kommt es zu einer verminderten Kollagen- und Fibrinablagerung in den meningealen Gefäßen und zu einer Reduktion der entzündlichen Gewebsschädigung (Cohn 1997). Alle drei Hunde haben die Langzeitbehandlung mit Prednisolon gut vertragen und zeigten keine der bei Glukokortikosteroid-Behandlung typischen Nebenwirkungen wie Polyphagie, Polyurie/Polydipsie, Hautveränderungen oder Vomitus und Diarrhoe. Gleichzeitig besserten sich die klinischen und labordiagnostischen Befunde unter der Prednisolon-Therapie, so dass sie bei Beendigung der Behandlung in den Referenzbereichen lagen (Tab. 2 im Anhang).



Das gehäufte Auftreten der SRMA innerhalb eines Stammbaumes einer Familie von Rassehunden mit engen verwandtschaftlichen Beziehungen wurde in der Literatur bis jetzt bei drei Wurfgeschwister von Berner Sennenhunden, beim Nova Scotia Duck Tolling Retriever (Anfinsen et al. 2008) und beim Boxer (Poncelet u. Balligand 1993) beschrieben. Die Akkumulation von SRMA-Erkrankungen innerhalb eines Wurfes kann entweder auf eine Exposition mit denselben Umweltfaktoren oder aber auf eine genetische Prädisposition in der Ätiologie dieser Erkrankung schließen lassen. Auch in der Entstehung des Kawasaki-Syndroms beim Menschen, für das die SRMA als Tiermodell dient, sollen genetische Determinanten eine Rolle in der Entstehung und Entwicklung der Erkrankung spielen (Burgner u. Harnden 2005). Außerdem konnte in dieser Human-Studie gezeigt werden, dass Geschwister eine höhere Inzidenz zu erkranken zeigen, als die untersuchte Gesamtpopulation.

Beim Nova Scotia Duck Tolling Retriever sind bereits mehrere genetische Risikofaktoren bestimmt worden, die in der Entwicklung der SRMA bei dieser Rasse eine Rolle spielen (Wilbe et al. 2009). Insbesondere zwei der identifizierten Gen-Loci auf Chromosom 32 (DAPP1 und PPP3CA) stehen im Verdacht bei der Ätiologie der SRMA involviert zu sein. Mutationen in diesen Genen stehen im Zusammenhang mit einer Veränderung der Aktivierung bzw. Inhibition der T-Zellaktivierung. Eine vermehrte Aktivierung von T-Zellen ist in anderen Studien zur SRMA bereits phänotypisch nachgewiesen worden (Schwartz et al. 2008b)

Um weitere Erkenntnisse über genetische Einflüsse in der Ätiologie der SRMA zu erlangen, sollte bereits in der Anamnese bei Rassehunden mit Verdacht auf SRMA die Krankengeschichten der Wurfgeschwister bzw. der näheren Verwandten mitberücksichtigt werden. Durch DNA-Extraktion und Analyse aus dem Blut betroffener Hunde könnten weitere Mutationen in Kandidaten-Genen identifiziert werden und auf lange Sicht weitere Diagnose- und Therapiemöglichkeiten entwickelt werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die SRMA eine häufig diagnostizierte und gut zu behandelnde neurologische Erkrankung mit guter Prognose ist. Das gehäufte

Auftreten von SRMA innerhalb einzelner Stammbäume bestimmter Rassen gibt Anlass zu weiteren Studien zu genetischen Prädispositionen und verwandtschaftlichen Analysen zur Erforschung der Ätiologie und Pathogenese dieser Erkrankung.

### 3.7 Literaturverzeichnis

Anfinsen, K. P., M. Berendt, F. J. H. Liste, T. R. Haagensen, A. Indrebo, F. Lingaas, O. Stigen u. L. Alban (2008): A retrospective epidemiological study of clinical signs and familial predisposition associated with aseptic meningitis in the norwegian population of nova scotia duck tolling retrievers born 1994-2003. *Canadian Journal of Veterinary Research-Revue Canadienne De Recherche Veterinaire* 72, 350-355

Bathen-Noethen, A., R. Carlson, D. Menzel, R. Mischke u. A. Tipold (2008): Concentrations of acute-phase proteins in dogs with steroid responsive meningitis-arteritis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 22, 1149-1156

Behr, S. u. L. Cauzinille (2006): Aseptic suppurative meningitis in juvenile boxer dogs: Retrospective study of 12 cases. *Journal of the American Animal Hospital Association* 42, 277-282

Brooks, P. N. (1984): Necrotizing vasculitis in a group of beagles. *Laboratory Animals* 18, 285-290

Burgner, D. u. A. Harnden (2005): Kawasaki disease: What is the epidemiology telling us about the etiology? *International Journal of Infectious Diseases* 9, 185-194

Cizinauskas, S., A. Jaggy u. A. Tipold (2000): Long-term treatment of dogs with steroid-responsive meningitis-arteritis: Clinical, laboratory and therapeutic results. *Journal of Small Animal Practice* 41, 295-301

Cohn, L. A. (1997): Glucocorticosteroids as immunosuppressive agents. *Semin. Vet. Med. Surg.-Small Anim.* 12, 150-156

Dannecker, G. (2006): Kawasaki syndrome. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 154, 872-+

Felsburg, P. J., H. Hogenesch, R. L. Somberg, P. W. Snyder u. L. T. Glickman (1992): Immunological abnormalities in canine juvenile polyarteritis syndrome - a

naturally-occurring animal-model of kawasaki-disease. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 65, 110-118

Gandini, G., E. Brini, D. Bellotti u. M. Cipone (2003): Clinical and clinicopathologic findings in three dogs with steroid-responsive meningitis-arteritis (srma). *Veterinary Research Communications* 27, 763-765

Goles, V., I. Kis, V. Matijatko, M. Torti, J. Forsek, N. Kucer, K. Simonji, B. Pirkic u. V. Mrljak (2009): Steroid-responsive meningitis-arteritis - a case report. *Tieraerztliche Umschau* 64, 250-255

Harcourt, R. A. (1978): Polyarteritis in a colony of beagles. *Veterinary Record* 102, 519-522

Hayes, T. J., G. K. S. Roberts u. W. H. Halliwell (1989): An idiopathic febrile necrotizing arteritis syndrome in the dog - beagle pain syndrome. *Toxicologic Pathology* 17, 129-137

Hoff, E. J. u. M. Vandeveld (1981): Case-report - necrotizing vasculitis in the central nervous systems of 2 dogs. *Veterinary Pathology* 18, 219-223

Irving, G. u. C. Chrisman (1990): Long-term outcome of 5 cases of corticosteroid-responsive meningomyelitis. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 26, 324-328

Lowrie, M., J. Penderis, M. Mclaughlin, P. D. Eckersall u. T. J. Anderson (2009): Steroid responsive meningitis-arteritis: A prospective study of potential disease markers, prednisolone treatment, and long-term outcome in 20 dogs (2006-2008). *Journal of Veterinary Internal Medicine* 23, 862-870

Meric, S. M., G. Child u. R. J. Higgins (1986): Necrotizing vasculitis of the spinal pachyleptomeningeal arteries in 3 bernese mountain dog littermates. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 22, 459-465

Poncelet, L. u. M. Balligand (1993): Steroid responsive meningitis in 3 boxer dogs. *Veterinary Record* 132, 361-362

Saulsbury, F. T. (2007): Clinical update: Henoch-schonlein purpura. *Lancet* 369, 976-978

Schwartz, M., R. Carlson u. A. Tipold (2008a): Selective cd11a upregulation on neutrophils in the acute phase of steroid-responsive meningitis-arteritis in dogs. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 126, 248-255

Schwartz, M., P. F. Moore u. A. Tipold (2008b): Disproportionally strong increase of b cells in inflammatory cerebrospinal fluid of dogs with steroid-responsive meningitis-arteritis. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 125, 274-283

Snyder, P. W., E. A. Kazacos, J. C. Scottmoncrieff, H. Hogenesch, W. W. Carlton, L. T. Glickman u. P. J. Felsburg (1995): Pathological features of naturally-occurring juvenile polyarteritis in beagle dogs. *Veterinary Pathology* 32, 337-345

Tipold (2000): Steroid-responsive meningitis-arteritis in dogs. In: Kirk's current veterinary therapy xiii: Small animal practice Philadelphia USA, S. 978-981

Tipold (1995): Diagnosis of inflammatory and infectious-diseases of the central-nervous-system in dogs - a retrospective study. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 9, 304-314

Tipold (2003): Cerebrospinal fluid. In: Clinical neurology in small animals - localization, diagnosis and treatment International Veterinary Information Service, Ithaca, S.

Tipold u. Jaggy (1994): Steroid-responsive meningitis-arteritis in dogs - long-term study of 32 cases. *Journal of Small Animal Practice* 35, 311-316

Tipold, A., H. Pfister, A. Zurbriggen u. M. Vandeveld (1994): Intrathecal synthesis of major immunoglobulin classes in inflammatory diseases of the canine CNS. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 42, 149-159

Tipold, A. u. S. J. Schatzberg (2010): An update on steroid responsive meningitis-arteritis. *Journal of Small Animal Practice* 51, 150-154

Tipold, A., M. Vandeveld u. A. Zurbriggen (1995): Neuroimmunological studies in steroid-responsive meningitis-arteritis in dogs. *Research in Veterinary Science* 58, 103-108

Vandeveld, M. u. R. Frankhauser (1972): Zur Pathologie der Rückenmarkserkrankungen beim Hund. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 114, 12

Vite, C. H. (2005): Inflammatory diseases of the central nervous system. In: Braund's clinical neurology in small animals: Localization, diagnosis and treatment International Veterinary Information Service, Ithaca, S.

Webb, A. A., S. M. Taylor u. G. D. Muir (2002): Steroid-responsive meningitis-arteritis in dogs with noninfectious, nonerosive, idiopathic, immune-mediated polyarthritis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 16, 269-273

Wilbe, M., P. Jokinen, K. Truve, E. H. Seppala, E. K. Karlsson, T. Biagi, A. Hughes, D. Bannasch, G. Andersson, H. Hansson-Hamlin, H. Lohi u. K. Lindblad-Toh (2009): Genome-wide association mapping identifies multiple loci for a canine sle-related disease complex. *Nature Genetics* 42, 250-U239

## 4 Zusammenfassung der Ergebnisse beider Studien

In der ersten Studie dieser Arbeit sollte überprüft werden, ob der Glukose-Wert im Liquor cerebrospinalis zur Differenzierung einer bakteriellen Meningitis von einer steril eitrigen Meningitis Arteritis bei Hunden herangezogen werden kann.

Im Rahmen der Studie wurden Blut- und CSF-Proben von 328 Hunden, die aufgrund neurologischer Erkrankungen (steril eitrige Meningitis Arteritis (SRMA; n = 95), Diskopathie (IVDD; n = 61), Neoplasie des ZNS (N; n = 39), Idiopathische Epilepsie (IE; n = 101), bakterielle Meningoenzephalomyelitis (BM; n = 6), andere entzündliche Erkrankungen des ZNS (ME; n = 19) als Patienten in der Klinik für Kleintiere der Tierärztlichen Hochschule Hannover zwischen 1999 und 2010 vorgestellt wurden, sowie von gesunden Hunden (n = 7) retrospektiv ausgewertet.

Zunächst wurde der Einfluss einer Vorbehandlung der Patienten mit Glukokortikosteroiden vor Überweisung in die Klinik für Kleintiere der Tierärztlichen Hochschule Hannover untersucht. Dazu wurden die Parameter der Blut- und CSF-Untersuchungen innerhalb der einzelnen Diagnosen auf Unterschiede zwischen den Gruppen „Vorbehandlung ja“ (n = 78), „Vorbehandlung nein“ (n = 197) und „Vorbehandlung unbekannt“ (n = 53) miteinander verglichen. Bei keiner der Diagnosen ließen sich signifikante Unterschiede zwischen den drei Gruppen bei den gemessenen Parametern feststellen.

Die Einzelvergleiche der Glukose-Werte im CSF zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Diagnosen SRMA und BM, allerdings unterschieden sich die Glukose-Werte im CSF bei der Diagnose SRMA signifikant von den jenen der Gruppen IVDD, N und der gesunden Hunde und nehmen im Vergleich den niedrigsten Median an.

Die Mediane der Glukose-Quotienten (Glukose CSF/Glukose Serum) lagen im Bereich von 60-80% bei allen Gruppen. Die Gruppen SRMA und BM unterschieden sich nicht in diesem Parameter. Im Gesamtvergleich liegen die Quotienten dieser Gruppen aber deutlich niedriger. Die Mediane der Glukose-Quotienten der Gruppen IE, IVDD und N unterscheiden sich signifikant von jenen der SRMA.

Bei der Gesamtanalyse der Liquor-Zellzahl bei der Erstuntersuchung konnten signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Diagnosen festgestellt werden. In den Einzelvergleichen lagen zwischen den Zellzahlen der Diagnosen SRMA, BM und ME jedoch keine signifikanten Unterschiede vor. Korreliert man die Zellzahlen der Erstuntersuchung mit dem Glucose-Quotienten sowohl für alle Diagnosen gemeinsam, als auch für die Gruppe SRMA einzeln, konnten in beiden Fällen negative Korrelationen gefunden werden

Weiterhin konnte dargestellt werden, dass sich sowohl die Glukose-Werte im CSF als auch die Glukose-Quotienten innerhalb der Gruppe SRMA zwischen der Erstuntersuchung und der Kontrolluntersuchung nach einer 4-6 wöchigen Behandlungsphase, signifikant unterscheiden und beide Parameter in der Kontrolluntersuchung niedrigere Werte annahmen.

Zusätzlich wurden die Protein-Gehalte im CSF zwischen den Diagnose-Gruppen verglichen. Hier lagen keine signifikanten Unterschiede zwischen SRMA, BM und ME vor, die Gruppe SRMA unterschied sich im Protein-Gehalt im CSF aber signifikant von den Erkrankungen IVDD, IE und von der Gruppe der Gesunden. Die Gruppe BM unterschied sich von IE und der Gruppe der Gesunden.

Die zweite Studie dieser Arbeit beschäftigt sich mit dem gehäuften Auftreten von steril eitriger Meningitis-Arteritis bei drei von neun Wurfgeschwistern innerhalb eines Wurfes der Rasse Petit Basset Griffon Vendéen. Die drei Wurfgeschwister (1 männlich, 2 weiblich) und ihre Mutter wurden in der Klinik für Kleintiere der Tierärztlichen Hochschule Hannover vorgestellt. Alle vier Tiere zeigten zum Zeitpunkt der Vorstellung Fieber, Inappetenz, Schmerzen in der zervikalen Wirbelsäule und Bewegungsunlust. Anhand der Befunde der allgemeinen und neurologischen Untersuchung, der Ergebnisse des Blutbildes, der Liquor-Untersuchung und der bildgebenden Diagnostik konnte bei den drei Welpen die Diagnose steril eitrige Meningitis-Arteritis gestellt werden. Bei der Mutter fand sich nur eine geringgradige Leukozytose im Blut, die Liquor-Zellzahlen lagen im Normbereich. Bei ihr wurde eine Tonsillitis diagnostiziert.

## 5 Übergreifende Diskussion

Die vorliegende Studie beschäftigt sich mit der differentialdiagnostischen Abklärung entzündlicher Erkrankungen des zentralen Nervensystems bei Hunden, vor allem unter Berücksichtigung der Unterscheidung bakterielle Meningitis (BM) von steril eitriger Meningitis-Arteritis (SRMA). Zusätzlich wird die Notwendigkeit weiterer genetischer Studien zur Ätiopathogenese der SRMA verdeutlicht.

Bei Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS) beim Hund ist die Differenzierung entzündlich-infektiöser und entzündlich-immunologischen Erkrankungen häufig eine diagnostische Herausforderung. Während vaskuläre, traumatische, metabolisch-toxische, neoplastische und degenerative Erkrankungen anhand der klinischen Allgemeinuntersuchung, neurologischer Untersuchung, Labordiagnostik und bildgebender Verfahren differenziert werden können, ist die Differentialdiagnostik einer entzündlichen Veränderung des ZNS schwieriger. Ziel dieser Studie war es zu testen, ob der Glukose-Wert im Liquor cerebrospinalis (CSF) als Marker zur Abgrenzung einer bakteriellen Entzündung von anderen neurologischen Erkrankungen, insbesondere der steril eitrigen Meningitis-Arteritis dienen kann.

In den Jahren 1999 bis 2010 wurde in der Klinik für Kleintiere der Tierärztlichen Hochschule Hannover bei 94 Hunden unterschiedlicher Rassen die Verdachtsdiagnose SRMA gestellt. Dabei wurden überproportional häufig die Rassen Beagle, Berner Sennenhund, Boxer, Jack-Russel-Terrier und Mischlinge, sowie etwas seltener die Rasse Petit Basset Griffon Vendéen mit der Erkrankung SRMA vorgestellt. Demgegenüber stehen im gleichen Zeitraum nur sechs Fälle von Hunden mit der Diagnose bakterielle Meningoenzephalomyelitis. Während die bakterielle Meningoenzephalomyelitis beim Hund auch in der Literatur als selten beschrieben wird (Meric 1988; Irwin u. Parry 1999; Radaelli u. Platt 2002), ist die steril eitrige Meningitis-Arteritis mit einem Anteil von 15% eine der häufigsten diagnostizierten

entzündlichen Erkrankungen des zentralen Nervensystems beim Hund (Tipold et al. 1995). Virale Infektionen des ZNS beim Hund (Staupe, Herpesviren, Tollwut) sind durch Impfprophylaxe seltener geworden, müssen aber immer in die Liste der Differentialdiagnosen bei Verdacht auf eine entzündliche Veränderung des ZNS mit aufgenommen werden (Vite 2005; Nghiem u. Schatzberg 2010).

Im Vergleich dazu sind beim Menschen bakterielle Erreger in bis zu 18% der akuten infektiösen Meningitiden die Ursache (Nigrovic et al. 2002). Demgegenüber stehen aseptische virale Meningitiden, die den größten Anteil an den infektiösen Meningitiden beim Menschen haben. Nicht-infektiöse Meningitiden beim Menschen treten in Verbindung mit multisystemischen Syndromen als Nebensymptome auf, wie Morbus Adamantiades-Behçet, Henoch-Schönlein-Purpura und Kawasaki-Syndrom (Burns u. Glode 2004; La Mantia u. Erbetta 2004; Saulsbury 2007).

Als Mittel der Wahl in der Diagnostik entzündlicher Veränderungen des ZNS und der ätiologische Einordnung einer Pleozytose im Liquor dient die Entnahme und Analyse von Liquor cerebrospinalis (CSF) (Tipold 2003a). Die Routine-Diagnostik des CSF beinhaltet die Beurteilung von Farbe und Trübung, Zellzählung, Messung des Protein- und Glukose-Gehalts und eventuell der mikroskopische oder kulturelle Nachweis von Infektionserregern (Tipold 2003a).

Betrachtet man die Analyse der Zellzahlen der Diagnose-Gruppen in der ersten Studie der Arbeit, konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen bakterielle Meningitis, steril eitrige Meningitis-Arteritis und Meningoenzephalomyelitiden anderer Ursachen festgestellt werden (Abb.3), so dass anhand der Zellzahlen keine Differenzierung zwischen den drei Gruppen der entzündlichen ZNS-Erkrankungen erhoben werden kann. Für SRMA und BM ergaben sich allerdings deutlich höhere Zellzahlen als für die Vergleichsgruppen IE, N, IVDD und gesunde Hunde. Eine erhöhte Zellzahl im CSF bestätigt demnach nur eine entzündliche Reaktion des ZNS aufgrund inflammatorischer oder infektiöser Erkrankungen (Tipold 2003a).



Auch der Protein-Gehalt im CSF ermöglichte keine Unterscheidung zwischen den drei Gruppen der entzündlichen Kategorie (BM, SRMA, ME) (Abb. 9). Erhöhungen im Proteingehalt im Liquor sind typische unspezifische Anzeichen einer Störung der Blut-Hirn-Schranke oder einer intrathekalen Immunglobulinsynthese, wie sie bei allen entzündlichen Veränderungen des ZNS auftritt (Tipold 2003a; Bohn et al. 2006; Dickinson et al. 2006).

In der Diagnostik der bakteriellen Meningitis beim Menschen wird daher häufig der Glukose-Quotient aus dem Glukose-Serumgehalt und dem Gehalt an Glukose im Liquor cerebrospinalis als prädiktiver Marker genutzt (Leib et al. 1999; Kleine et al. 2003; Hegen u. Deisenhammer 2009). Ein Wert von  $< 40$  % für den Glukose-Quotienten gilt als stark hinweisend für eine bakterielle Meningitis und ist bei einer autoimmun bedingten Pleozytose im Liquor beim Menschen eher untypisch (Gray u. Fedorko 1992; Leib et al. 1999; Straus et al. 2006). In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass sich der Glukose-Quotient nicht als empfindlicher Parameter zur Abgrenzung einer bakteriellen Meningitis von anderen entzündlichen Erkrankungen des ZNS eignet. Der Median der Glukose-Quotienten der BM lag mit 66 % deutlich über den für die Humanmedizin festgesetzten 40 % und unterschied sich nicht signifikant von den Gruppen SRMA und ME. Nur für die Diagnose-Gruppe SRMA konnten signifikante Unterschiede zu den nicht-entzündlichen Gruppen IVDD, IE und N festgestellt werden (Abb.2).

Der Vergleich der Zellzahlen im CSF mit den Glukose-Quotienten sowohl im untersuchten Gesamtkollektiv als auch ausschließlich für die Diagnose SRMA ergaben negative Korrelationen: der Glukose-Quotient sank mit steigender Zellzahl (Abb. 5; Abb.6). Dies lässt schlussfolgern, dass nicht der bakterielle Metabolismus für eine Erniedrigung des Glukose-Levels im CSF verantwortlich ist. Vielmehr können die Veränderungen der Glukose-Quotienten durch die Einwanderung und den Stoffwechsel von Entzündungszellen als Reaktion auf inflammatorische Veränderungen im ZNS erklärt werden. Wie bereits oben dargestellt, ist die Einwanderung von Entzündungszellen ein gemeinsames Merkmal der entzündlichen Erkrankungen des ZNS. Die damit einhergehende Veränderung der zentralen

Stoffwechsellage, insbesondere der Glukose-Konzentration ist daher nicht als spezifisch für die bakterielle Meningoenzephalomyelitis zu werten.

In der Humanmedizin wurden daher bereits andere labordiagnostische Parameter als prädiktive Marker zur frühzeitigen Diagnose der bakteriellen Meningoenzephalomyelitis getestet, ohne auf das Ergebnis eines mikroskopischen Bakterien-Nachweises angewiesen zu sein.

In mehreren Studien wird ein erhöhtes Liquor-Laktat als guter prädiktiver Faktor zur Differenzierung einer BM von viralen Meningitiden genannt (Leib et al. 1999; Kleine et al. 2003; Tavares et al. 2006; De Almeida et al. 2009). In einer veterinärmedizinischen Studie ergab die Laktatmessung allerdings keine signifikanten Unterschiede zur Abgrenzung der BM von anderen entzündlichen ZNS-Erkrankungen (Lobert et al. 2003). Als weiterer Marker wurden die Konzentrationen von C-reaktivem Protein (CRP) und  $TNF_{\alpha}$  (Kleine et al. 2003; Hegen u. Deisenhammer 2009) getestet.  $TNF_{\alpha}$  als proinflammatorische Substanz beeinflusst die chemotaktische Aktivierung von neutrophilen Granulozyten (Tizard 2004). Da sowohl bei der BM als auch bei der SRMA neutrophile Granulozyten die dominierende Zellpopulation im CSF sind, ist zu erwarten, dass die Konzentrationen an  $TNF_{\alpha}$  bei diesen beiden Erkrankungen in vergleichbaren Maßen ansteigen. Auch Messungen des CRP bei Hunden mit SRMA im Vergleich zu anderen inflammatorischen Erkrankungen sind bereits durchgeführt worden (Bathen-Noethen et al. 2008).

In den Verlaufskontrollen der Behandlung von SRMA-Patienten könnte die Messung von Laktat-Werten im CSF jedoch von Nutzen sein. In dieser Studie wurde nachgewiesen, dass die Glukose-Quotienten in der Kontrolluntersuchung nach 4-6 wöchiger Behandlung im Vergleich zur Erstuntersuchung höher waren und sich signifikant unterschieden. Dies kann einerseits durch die Abnahme der Zellzahlen im CSF aufgrund der entzündungshemmenden Behandlung mit Prednisolon erklärt werden. Andererseits könnte auch der direkte Einfluss von Prednisolon ursächlich für Veränderungen im zentralen Kohlenhydratstoffwechsel sein und sowohl einen Anstieg der Glukose-Konzentrationen als auch eine Laktatazidose bewirken

(Henneman u. Bunker 1957; Lussier et al. 1985; Boysen et al. 2009). Diesen möglichen Nebeneffekt der Prednisolon-Behandlung könnte eine Laktat-Messung im CSF aufdecken.

In der zweiten Studie dieser Arbeit wurde das Auftreten der steril eitrigen Meningitis-Arteritis bei drei von neun Wurfgeschwistern aus einer Zucht der Rasse Petit Basset Griffon Vendéen beschrieben. Eine Erkrankung an SRMA bei mehreren Geschwistern aus einem Wurf wurde bis jetzt für einen Wurf Berner Sennenhunde (Meric et al. 1986) und für einen Wurf von Boxern beschreiben (Poncelet u. Balligant 1993). Außerdem konnte beim Nova Scotia Duck Tolling Retriever das vermehrte Auftreten von SRMA innerhalb eines Stammbaumes einer norwegischen Population dieser Rasse nachgewiesen werden (Anfinsen et al. 2008). Die Akkumulation von SRMA-Erkrankungen bei Hunden, die in engen verwandtschaftlichen Verhältnissen stehen, deutet auf eine genetische Prädisposition in der Pathogenese der SRMA.

Für eine immunogenetische Pathogenese der SRMA spricht auch die Identifikation von Mutationen in zwei Gen-Loci beim Nova Scotia Duck Tolling Retriever (Wilbe et al. 2009). Mutationen in diesen Genen gehen mit einer Veränderung in der Aktivierung- bzw. Inhibierung von T-Zellen einher. Die Bedeutung von T-Zell-Aktivierung in der Pathogenese der SRMA konnte bereits in immunologischen Studien bewiesen werden (Schwartz et al. 2008b). Auch beim Kawasaki-Syndrom des Menschen, für dessen Erforschung die SRMA als Tier-Modell gilt, wird angenommen, dass bestimmte genetisch determinierte Voraussetzungen zu einer Erkrankung führen. Außerdem konnte auch in diesem Syndrom eine erhöhte Inzidenz unter Geschwistern bzw. bei vorangegangener Erkrankung der Eltern festgestellt werden (Burgner u. Harnden 2005).

Betrachtet man beide Studien im Zusammenhang lassen sich folgende Schlussfolgerungen ziehen:

Die Veränderung von CSF-Parametern ist zwar ein sensitiver Hinweis für entzündliche Veränderungen im ZNS, eine spezifische Differenzierung der BM von

SRMA mit konventionellen CSF-Parametern gelingt allerdings nicht. Zur eindeutigen Diagnose der BM muss ein direkter Nachweis des mikrobiellen Infektionserregers herangezogen werden. Die Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) hat in der Humanmedizin gute Erfolge bei der Diagnose von Infektionserregern im CSF erzielt (Duan et al. 2009; Nghiem u. Schatzberg 2010) und wird bereits in der veterinärmedizinischen Diagnostik angewendet (Messer et al. 2008). Humanmedizinische Studien zur Anwendung der PCR als Nachweismöglichkeit bakterieller Infektionserreger haben ergeben, dass diese Methode eine schnelle, sensitive und spezifische Diagnose ermöglicht (Schuurman et al. 2004). Auch zum Nachweis häufiger Infektionserreger bei kaninen bakteriellen Meningitiden kann die PCR herangezogen werden (Greisen et al. 1994). Weitere Studien zur Evaluierung der diagnostischen Eignung und Optimierung der Anwendung der PCR in der veterinärmedizinischen Diagnostik sind daher sinnvoll.

Immunogenetische Studien im Bereich der SRMA könnten weitere Erkenntnisse zur Pathogenese dieser Erkrankung liefern und die diagnostische Abgrenzung zu anderen inflammatorischen ZNS-Erkrankungen erleichtern. Hier könnten neuere molekularbiologische Methoden, wie Genexpressionsanalysen oder Proteomik (Burns u. Glode 2004) zu neuen Erkenntnissen führen.

## 6 Zusammenfassung deutsch

Voss, Julia: - Steril eitrige Meningitis-Arteritis - Glukose-Gehalt im Liquor cerebrospinalis und familiäre Prädisposition

Bei der Diagnose von Erkrankungen des Zentralen Nervensystems (ZNS) beim Hund spielen entzündliche Veränderungen eine große Rolle. Diese können erregersassoziiert (Bakterien, Viren, Protozoen, etc.) oder immunmediert sein. Bakterielle Infektionen des ZNS treten in unterschiedlichen Ausprägungsformen auf (z.B. Meningitis, Meningoenzephalomyelitis, Enzephalitis). Unabhängig von der Ausprägungsform sind bakterielle Infektionen des ZNS beim Hund mit einer hohen Mortalitätsrate assoziiert, so dass eine rasche Diagnose und die Einleitung einer adäquaten Therapie lebensnotwendig sind. Allein anhand der klinischen Befunde (Hyperästhesie, Fieber, Schmerzen in der zervikalen Wirbelsäule, diffuse Kopfnervenausfälle etc.) und der Ergebnisse der Laboruntersuchungen (Leukozytose im Blutbild, Pleozytose und hoher Proteingehalt im Liquor cerebrospinalis (CSF)) ist eine Differenzierung der bakteriellen Meningitis (BM) von der weitaus häufiger vorkommenden steril eitrigen Meningitis-Arteritis (SRMA) häufig nicht einfach. Verlauf, Therapie und Prognose dieser Erkrankung unterscheiden sich allerdings erheblich von jenen der bakteriellen Meningoenzephalomyelitis. Ein eindeutiger direkter oder kultureller Erregernachweis zur Bestätigung der BM fällt jedoch häufig falsch-negativ aus. Ziel dieser Studie war es daher zu testen, ob der Glukose-Wert im CSF als schnellverfügbarer Marker hinweisend für die Diagnostik einer BM sein kann.

Dazu wurden Blut- und CSF-Proben von 328 Hunden, die aufgrund neurologischer Erkrankungen (steril eitrige Meningitis Arteritis (SRMA; n=95), Diskopathie (IVDD; n=61), Neoplasie des ZNS (N; n=39), Idiopathische Epilepsie (IE; n=101), bakterielle Meningoenzephalomyelitis (BM; n=6), andere entzündliche Erkrankungen des ZNS (ME; n=19) als Patienten in der Klinik für Kleintiere der Tierärztlichen Hochschule

Hannover zwischen 1999 und 2010 vorgestellt wurden, sowie von gesunden Hunden (n=7) retrospektiv ausgewertet.

Im Globalvergleich für die Parameter Glukose-Wert CSF und Glukose-Quotient für alle Diagnose-Gruppen gemeinsam konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden. Im Einzelvergleich unterschieden sich die Diagnose-Gruppen innerhalb der Kategorie der entzündlichen ZNS-Erkrankungen BM, SRMA und ME in den beiden Parametern jedoch nicht signifikant voneinander.

Zusätzlich wurde ein Globalvergleich der Liquor-Zellzahlen, gemessen bei der Erstuntersuchung zwischen den verschiedenen Diagnosen durchgeführt. Auch hier konnte ein signifikanter Unterschied zwischen allen Gruppen festgestellt werden. In den Einzelvergleichen lagen zwischen den Zellzahlen der Diagnosen SRMA, BM und ME wiederum keine signifikanten Unterschiede vor. Korreliert man die Zellzahlen der Erstuntersuchung mit dem Glukose-Quotienten sowohl für alle Diagnosen gemeinsam, als auch für die Gruppe SRMA einzeln, können in beiden Fällen negative Korrelationen gefunden werden. Dies zeigt, dass hohe Zellzahlen mit einem niedrigen Glukose-Quotienten korreliert sind.

Diese Ergebnisse zeigen, dass der Glukose-Wert im CSF nicht als Marker zu einer Differenzierung der BM von anderen entzündlichen Erkrankungen des ZNS beim Hund herangezogen werden kann. Die Analyse der Zellzahlen im CSF legen nahe, dass der bakterielle Stoffwechsel allein nicht für eine Erniedrigung des Glukose-Gehalts verantwortlich sein kann. Es ist anzunehmen, dass vor allem die Einwanderung von Entzündungszellen, die allen entzündlichen Erkrankungen des ZNS gemeinsam ist, und deren zellulärer Energiehaushalt Einfluss auf den zerebralen Glukose-Metabolismus nimmt.

Im zweiten Abschnitt der ersten Studie konnte dargestellt werden, dass innerhalb der Diagnose SRMA die Glukose-Werte im CSF bei der Erstuntersuchung niedrigere Werte annehmen als in der Kontrolluntersuchung und die Mediane sich signifikant unterscheiden (Erstuntersuchung Median 67; min. 32; max. 133; Kontrolluntersuchung Median 74; min. 58; max. 94). Dies gilt ebenso für den Wert des Glukose-Quotienten der Erstuntersuchung und der Kontrolluntersuchung

(Erstuntersuchung: Median 69, min. 40, max. 89; Kontrolluntersuchung: Median 75, min. 59; max. 100). Ein Anstieg der Glukose-Werte im CSF und des Glukose-Quotienten nach einer 4-6 wöchigen Behandlung der SRMA-Patienten mit Prednisolon kann auf zwei Wegen erklärt werden. Die entzündungshemmende Behandlung durch Glukokortikosteroide führt zu einer Abnahme der Zellzahl im CSF und in Folge davon zu einer Reduktion des Glukose-Verbrauchs. Andererseits fördern Glukokortikosteroide die Glukoneogenese, so dass auch auf diesem Wege ein Anstieg der zerebralen Glukose-Konzentration möglich ist.

Im zweiten Teil dieser Arbeit wird in einer Fallstudie ein Wurf der Rasse Petit Basset Griffon Vendéen vorgestellt, aus dem drei von neun Wurfgeschwistern an steril eitriger Meningitis-Arteritis erkrankten. Während für diese Erkrankung bereits mehrere Rasseprädispositionen nachgewiesen werden konnten, ist das Auftreten der SRMA bei Wurfgeschwistern jedoch bislang seltener untersucht worden.

Die drei Welpen wurden mit den Symptomen Fieber, Bewegungsunlust, Inappetenz und Schmerzen in der Halswirbelsäule in der Klinik für Kleintiere der Tierärztlichen Hochschule Hannover vorgestellt. Die Befunde der allgemeinen und neurologischen Untersuchung, sowie das Blutbild als auch die Analyse des Liquor cerebrospinalis (CSF) führten bei allen drei Welpen zur Diagnose SRMA. Ein Ausschluss der differentialdiagnostisch zu berücksichtigenden Erkrankungen erfolgte durch bildgebende Diagnostik, Blutchemie und bakteriologische Untersuchung des CSF. Nach einer mehrmonatigen Behandlung mit Prednisolon konnte eine vollständige Erholung von der klinischen Symptomatik und eine Regulierung der Labor-Werte innerhalb der Referenzwerte erreicht werden.

Als gemeinsame Schlussfolgerung aus beiden Studien dieser Arbeit lässt sich feststellen, dass zur Diagnostik der entzündlichen Erkrankungen des ZNS bei Hunden weitere Studien notwendig sind. Bei der bakteriellen Meningitis könnten weitere Untersuchungen zur Anwendung der PCR zum Nachweis bakterieller Infektionserreger beim Hund die Diagnostik vereinfachen. Um weitere Erkenntnisse in der Ätiologie und Pathogenese der SRMA zu erlangen, sollten zusätzlich Studien zu genetischen Prädispositionen und zur Aufdeckung von möglichen Kandidatengen durchgeföhrt werden.

## 7 Zusammenfassung englisch

Voss, Julia: - Steroid-responsive Meningitis-Arteritis - Glucose-levels in cerebrospinal fluid and familiar predisposition

Inflammatory diseases of the central nervous system (CNS) are an important category of neurological disorders in dogs. The etiology may be pathogen-associated -like rare bacterial disorders- or of idiopathic origin -like the more frequent steroid-responsive meningitis-arteritis (SRMA). Bacterial infections of the CNS occur in different forms (meningitis, encephalitis, meningoencephalomyelitis etc.) Regardless of the form, bacterial infections of the CNS in dogs are associated with a high mortality. Consequently, rapid diagnosis and initiation of adequate therapy are essential for survival. Because of the similarity in clinical signs (fever, cervical pain, inappetence) and laboratory findings (leukocytosis, pleocytosis, high protein content in cerebrospinal fluid (CSF)) it may be difficult to differentiate between bacterial meningitis (BM) and SRMA in some cases, but progression, therapy, and prognosis of SRMA differ substantially from BM. However, ante mortem diagnosis of BM to identify the infectious agent based on CSF culture or cytology is often false negative. The aim of the study was to evaluate if the glucose-level in the CSF could be used as a marker for differentiating bacterial meningoencephalomyelitis from other inflammatory disorders of the CNS.

Blood- and CSF-samples of 328 dogs, which were presented between 1999 and 2010 to the Department of Small Animal Medicine and Surgery of the University of Veterinary Medicine Hannover were reviewed and evaluated retrospectively. Following the neurological diagnosis the dogs were assigned to seven different groups: steroid-responsive meningitis-arteritis (SRMA; n=94), intervertebral disc disease (IVDD; n=61), neoplasia of the central nervous system (N; n=39), idiopathic epilepsy (IE; n=101), bacterial meningoencephalomyelitis (BM; n=6), miscellaneous inflammatory diseases of the central nervous system (ME; n=19), and healthy dogs (n=7).



Comparing the CSF glucose-concentration of all diagnostic groups we found significant differences. However, comparing individually each group with another yielded no significant differences between the categories of inflammatory disorders BM, SRMA and ME. Same results were obtained comparing the glucose-quotient for all groups together and individually. Additionally, we checked the CSF cell-counts of all diagnosis-groups together and individually. Again, we found a significant difference in the omnibus-test for all groups. However, in the individual comparisons no significant difference between the groups BM, SRMA and ME could be found. The CSF cell counts of all diagnoses as well as of SRMA alone are negatively correlated with the glucose-quotient. Results of this section show that the CSF glucose-concentration and the glucose quotient cannot serve as a reliable marker to differentiate bacterial meningoencephalomyelitis from other inflammatory CNS-diseases. Analysis of CSF cell counts suggests that particularly the immigration and metabolism of inflammatory cells are responsible for the central glucose concentration.

The second part of the first study describes that within the diagnosis SRMA the CSF glucose-level of the first consultation reaches lower values as those of the control. Medians differ significantly ( $p < 0,001$ ; first consultation: median 67; min. 32; max. 133; 1. control median 74; min. 58; max. 94). The same applies to the glucose-quotient (first consultation: median 69; min. 40, max. 89; control: median 74; min, 59, max. 100). An increase of CSF glucose-level and glucose-quotient after 4-6 weeks of prednisolone treatment can be explained in two ways: on the one hand anti-inflammatory treatment with glucocorticosteroids leads to decreased immigration of cells in the CSF and consequently to a decreased glucose consumption. On the other hand glucocorticosteroids stimulate gluconeogenesis, which increases central glucose concentration.

The second study presents the occurrence of steroid-responsive meningitis-arteritis in three of nine juvenile littermates of Petit Basset Griffon Vendéen. The three littermates were presented with fever, inappetence, cervical pain and apathy. General and neurological examination as well as laboratory analysis of blood- and CSF-samples resulted in the diagnosis SRMA. Differential diagnosis could be

excluded through diagnostic imaging, blood chemistry and negative results of CSF cultural breeding. All of the three dogs responded well to prednisolone therapy and showed resolution of all clinical signs. Terminating the therapy after several months laboratory findings were within reference ranges.

As a conclusion of both studies we recommend further studies on the application of PCR in the diagnosis of bacterial meningoencephalomyelitis. The occurrence of SRMA in siblings of a litter is rarely described in literature and highlights the need for further studies on genetic predispositions and candidate genes in the etiology and pathogenesis of SRMA.

## 8 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
BIS	bis in die
BM	bakterielle Meningoenzephalitis
CRP	C-reaktives Protein
CSF	Liquor cerebrospinalis
et al.	et alii
etc.	et cetera
IE	Idiopathische Epilepsie
IVDD	Diskopathie, intervertebral disc disease
max.	Maximum
ME	andere entzündliche Erkrankungen
mg/dL	Milligramm/Deziliter
min.	Minimum
μ	micro
N	Neoplasie
PCR	Polymerase-Ketten-Reaktion
%	Prozent
SID	semel in die
SRMA	steril eitrige Meningitis-Arteritis
TH <sub>2</sub>	TH2-Helfer-Zellen
TNF <sub>α</sub>	Tumor-Nekrose-Faktor α
z.B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem

## 9 Literaturverzeichnis

Abate, O., E. Bollo, D. Lotti u. S. Bo (1998): Cytological, immunocytochemical and biochemical cerebrospinal fluid investigations in selected central nervous system disorders of dogs. *Zentralbl Veterinarmed B* 45, 73-85

Abro, A. H., A. S. Abdou, A. M. Ustadi, A. A. Saleh, N. J. Younis u. W. F. Doleh (2009): Csf lactate level: A useful diagnostic tool to differentiate acute bacterial and viral meningitis. *JPMA Journal of the Pakistan Medical Association* 59, 508-511

Aldred, A. R., C. M. Brack u. G. Schreiber (1995): The cerebral expression of plasma-protein genes in different species. *Comparative Biochemistry and Physiology B-Biochemistry & Molecular Biology* 111, 1-15

Allan, R., S. G. Fenwick, P. Clark u. N. Cave (2004): Meningitis in a dog caused by *prevotella oralis*. *Journal of Small Animal Practice* 45, 421-423

Andrews, F. M. (1998): Cerebrospinal fluid analysis and blood-brain barrier function. *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.* 20, 376-+

Anfinsen, K. P., M. Berendt, F. J. H. Liste, T. R. Haagensen, A. Indrebo, F. Lingaas, O. Stigen u. L. Alban (2008): A retrospective epidemiological study of clinical signs and familial predisposition associated with aseptic meningitis in the norwegian population of nova scotia duck tolling retrievers born 1994-2003. *Canadian Journal of Veterinary Research-Revue Canadienne De Recherche Veterinaire* 72, 350-355

Austrian, R. (1991): Pneumococcal infections. In: *Harrison's principles of internal medicine* McGraw-Hill, New York, S. 553-557

Bagley, R. S. (1996): Pathophysiologic sequelae of intracranial disease. *Vet. Clin. N. Am.-Small Anim. Pract.* 26, 711-&

Bailey, C. S. u. W. Vernau (1997): Cerebrospinal fluid. In: *Clinical biochemistry of domestic animals* New York, S. 785-827

Bathen-Noethen, A., R. Carlson, D. Menzel, R. Mischke u. A. Tipold (2008): Concentrations of acute-phase proteins in dogs with steroid responsive meningitis-arteritis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 22, 1149-1156

Behr, S. u. L. Cauzinille (2006): Aseptic suppurative meningitis in juvenile boxer dogs: Retrospective study of 12 cases. *Journal of the American Animal Hospital Association* 42, 277-282

Bienzle, D., J. J. McDonnell u. J. B. Stanton (2000): Analysis of cerebrospinal fluid from dogs and cats after 24 and 48 hours of storage. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 216, 1761-1764

- Bohn, A. A., T. B. Wills, C. L. West, R. L. Tucker u. R. S. Bagley (2006): Cerebrospinal fluid analysis and magnetic resonance imaging in the diagnosis of neurologic disease in dogs: A retrospective study. *Veterinary Clinical Pathology* 35, 315-320
- Bonsu, B. K., H. W. Ortega, M. J. Marcon u. M. B. Harper (2008): A decision rule for predicting bacterial meningitis in children with cerebrospinal fluid pleocytosis when gram stain is negative or unavailable. *Academic Emergency Medicine* 15, 437-444
- Boysen, S. R., M. Bozzetti, L. Rose, M. Dunn u. D. S. J. Pang (2009): Effects of prednisone on blood lactate concentrations in healthy dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 23, 1123-1125
- Braund, K. G. (1980): Encephalitis and meningitis. *Veterinary Clinics of North America* 10, 31-56
- Brooks, P. N. (1984): Necrotizing vasculitis in a group of beagles. *Laboratory Animals* 18, 285-290
- Burgner, D. u. A. Harnden (2005): Kawasaki disease: What is the epidemiology telling us about the etiology? *International Journal of Infectious Diseases* 9, 185-194
- Burns, J. C., P. J. Felsburg, H. Wilson, F. S. Rosen u. L. T. Glickman (1991): Canine pain syndrome is a model for the study of kawasaki-disease. *Perspectives in Biology and Medicine* 35, 68-73
- Burns, J. C. u. M. P. Glode (2004): Kawasaki syndrome. *Lancet* 364, 533-544
- Cellio, B. C. (2001): Collecting, processing, and preparing cerebrospinal fluid in dogs and cats. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian* 23, 786-792
- Chrisman, C. L. (1992): Cerebrospinal-fluid analysis. *Vet. Clin. N. Am.-Small Anim. Pract.* 22, 781-810
- Cizinauskas, S., A. Jaggy u. A. Tipold (2000): Long-term treatment of dogs with steroid-responsive meningitis-arteritis: Clinical, laboratory and therapeutic results. *Journal of Small Animal Practice* 41, 295-301
- Cizinauskas, S., A. Tipold, R. Fatzer, A. Burnens u. A. Jaggy (2001): Streptococcal meningoencephalomyelitis in 3 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 15, 157-161
- Cohn, L. A. (1997): Glucocorticosteroids as immunosuppressive agents. *Semin. Vet. Med. Surg.-Small Anim.* 12, 150-156

- Dannecker, G. (2006): Kawasaki syndrome. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 154, 872-+
- Dawson, K. G., J. C. Emerson u. J. L. Burns (1999): Fifteen years of experience with bacterial meningitis. *Journal of Pediatric Infectious Diseases* 18, 816-822
- De Almeida, S. M., F. L. Faria, K. D. Fontes, G. M. Buczenko, D. B. Berto, S. M. Raboni, L. R. Vidal u. M. B. Nogueira (2009): Quantitation of cerebrospinal fluid lactic acid in infectious and non-infectious neurological diseases. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 47, 755-761
- De Lahunta, A. G., E. (2009): *Veterinary neuroanatomy and clinical neurology*. W.B. Saunders, Elsevier Science, St. Louis
- Deisenhammer, F., A. Bartos, R. Egg, N. E. Gilhus, G. Giovannoni, S. Rauer u. F. Sellebjerg (2006): Guidelines on routine cerebrospinal fluid analysis. Report from an efns task force. *European Journal of Neurology* 13, A1-A10
- Delahunta, A. (1983): *Veterinary neuroanatomy and clinical neurology*. In: WB Saunders Philadelphia, S. 30-52
- Dewey, C. M. (2008): *A practical guide to canine and feline neurology*. Wiley-Blackwell, Iowa
- Di Terlizzi, R. u. S. Platt (2006): The function, composition and analysis of cerebrospinal fluid in companion animals: Part i - function and composition. *Veterinary Journal* 172, 422-431
- Di Terlizzi, R. u. S. R. Platt (2009): The function, composition and analysis of cerebrospinal fluid in companion animals: Part ii - analysis. *Veterinary Journal* 180, 15-32
- Dickinson, P. J., B. K. Sturges, P. H. Kass u. R. A. Lecouteur (2006): Characteristics of cisternal cerebrospinal fluid associated with intracranial meningiomas in dogs: 56 cases (1985-2004). *Javma-Journal of the American Veterinary Medical Association* 228, 564-567
- Duan, Q. J., S. Q. Shang u. Y. D. Wu (2009): Rapid diagnosis of bacterial meningitis in children with fluorescence quantitative polymerase chain reaction amplification in the bacterial 16s rna gene. *Eur. J. Pediatr.* 168, 211-216
- Dubos, F., B. Lamotte, F. Bibi-Triki, F. Moulin, J. Raymond, D. Gendrel, G. Breart u. M. Chalumeau (2006): Clinical decision rules to distinguish between bacterial and aseptic meningitis. *Archives of Disease in Childhood* 91, 647-650

- Espino, L., R. Bermudez, L. E. Fidalgo, A. Gonzalez, N. Mino u. M. I. Quiroga (2006): Meningoencephalitis associated with staphylococcus warneri in a dog. *Journal of Small Animal Practice* 47, 598-602
- Feldman, B. F. u. W. W. Ruehl (1984): Examination of body fluids. *Modern Veterinary Practice* 65, 295-298
- Felsburg, P. J., H. Hogenesch, R. L. Somberg, P. W. Snyder u. L. T. Glickman (1992): Immunological abnormalities in canine juvenile polyarteritis syndrome - a naturally-occurring animal-model of kawasaki-disease. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 65, 110-118
- Fenner, W. R. (1990): Infections of the central nervous system. In: *Clinical microbiology and infetious diseases of the dogs and cats* WB Saunders, Philadelphia, S. 184-196
- Fishman, R. (1992): Cerebrospinal fluid in diseases of the nervous system. WB Saunders, Philadelphia
- Friedland, I. R. u. G. H. Mccracken (1994): Drug-therapy - management of infections caused by antibiotic-resistant streptococcus-pneumoniae. *New England Journal of Medicine* 331, 377-382
- Gandini, G., E. Brini, D. Bellotti u. M. Cipone (2003): Clinical and clinicopathologic findings in three dogs with steroid-responsive meningitis-arteritis (srma). *Veterinary Research Communications* 27, 763-765
- Goles, V., I. Kis, V. Matijatko, M. Torti, J. Forsek, N. Kucer, K. Simonji, B. Pirkic u. V. Mrljak (2009): Steroid-responsive meningitis-arteritis - a case report. *Tieraerztliche Umschau* 64, 250-255
- Gray, L. D. u. D. P. Fedorko (1992): Laboratory diagnosis of bacterial-meningitis. *Clinical Microbiology Reviews* 5, 130-145
- Greene, C. E. (1983): Meningitis. In: *Current veterinary therapy viii* WB Saunders Co, Philadelphia, S. 735-738
- Greene, C. E. (1984): Infections of the central nervous system. In: *Clinical microbiology and infetious diseases of the dogs and cats* WB Saunders, Philadelphia, S. 284-300
- Greisen, K., M. Loeffelholz, A. Purohit u. D. Leong (1994): Pcr primers and probes for the 16s ribosomal-rna gene of most species of pathogenic bacteria, including bacteria found in cerebrospinal-fluid. *J. Clin. Microbiol.* 32, 335-351

- Guyton, A. C. u. J. E. Hall (2000): Cerebral blood flow, the cerebrospinal fluid, and brain metabolism. In: Textbook of medical physiology Saunders, Philadelphia, S. 679-685
- Harcourt, R. A. (1978): Polyarteritis in a colony of beagles. *Veterinary Record* 102, 519-522
- Hayes, T. J., G. K. S. Roberts u. W. H. Halliwell (1989): An idiopathic febrile necrotizing arteritis syndrome in the dog - beagle pain syndrome. *Toxicologic Pathology* 17, 129-137
- Hegen, H. u. F. Deisenhammer (2009): Cerebrospinal fluid biomarkers in bacterial meningitis. *Laboratoriumsmedizin-Journal of Laboratory Medicine* 33, 321-331
- Henneman, D. H. u. J. P. Bunker (1957): Pattern of intermediary carbohydrate metabolism in cushings syndromee. *Am. J. Med.* 23, 34-45
- Hoff, E. J. u. M. Vandeveld (1981): Case-report - necrotizing vasculitis in the central nervous systems of 2 dogs. *Veterinary Pathology* 18, 219-223
- Irving, G. u. C. Chrisman (1990): Long-term outcome of 5 cases of corticosteroid-responsive meningomyelitis. *Journal of the American Animal Hospital Association* 26, 324-328
- Irwin, P. J. u. B. W. Parry (1999): Streptococcal meningoencephalitis in a dog. *Journal of the American Animal Hospital Association* 35, 417-422
- Jordan, S. D., A. C. Konner u. J. C. Bruning (2010): Sensing the fuels: Glucose and lipid signaling in the cns controlling energy homeostasis. *Cell. Mol. Life Sci.* 67, 3255-3273
- Kleine, T. O., P. Zwerenz, P. Zofel u. K. Shiratori (2003): New and old diagnostic markers of meningitis in cerebrospinal fluid (csf). *Brain Research Bulletin* 61, 287-297
- La Mantia, L. u. A. Erbetta (2004): Headache and inflammatory disorders of the central nervous system. *Neurol. Sci.* 25, S148-S153
- Leib, S. L., R. Boscacci, O. Gratzl u. W. Zimmerli (1999): Predictive value of cerebrospinal fluid (csf) lactate level versus csf/blood glucose ratio for the diagnosis of bacterial meningitis following neurosurgery. *Clinical Infectious Diseases* 29, 69-74
- Lobert, V., R. Mischke u. A. Tipold (2003): Lactate and pyruvate levels in blood and cerebrospinal fluid. *Kleintierpraxis* 48, 735-+



- Lowrie, K. Kumar, J. B. Moore, K. J. Kelly u. A. Kumar (1989): A preliminary-study of magnetic-resonance-imaging (mri) in experimental canine meningitis. *Companion Animal Practice* 19, 3-6
- Lowrie, M., J. Penderis, M. Mclaughlin, P. D. Eckersall u. T. J. Anderson (2009): Steroid responsive meningitis-arteritis: A prospective study of potential disease markers, prednisolone treatment, and long-term outcome in 20 dogs (2006-2008). *Journal of Veterinary Internal Medicine* 23, 862-870
- Lussier, B., M. Vranic, C. Gauthier u. G. Hetenyi (1985): Glucoregulation in dogs treated with methyl-prednisolone. *Metab.-Clin. Exp.* 34, 906-911
- Maiolini, A., R. Carlson, M. Schwartz, G. Gandini u. A. Tipold (2011): Determination of immunoglobulin a concentrations in the serum and cerebrospinal fluid of dogs: An estimation of its diagnostic value in canine steroid-responsive meningitis–arteritis *The Veterinary Journal* in Press,
- Melby, J. C. (1977): Clinical pharmacology of systemic corticosteroids. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 17, 511-527
- Meric, S. M. (1988): Canine meningitis - a changing emphasis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2, 26-35
- Meric, S. M., G. Child u. R. J. Higgins (1986): Necrotizing vasculitis of the spinal pachyleptomeningeal arteries in 3 bernese mountain dog littermates. *Journal of the American Animal Hospital Association* 22, 459-465
- Meric, S. M., V. Perman u. R. M. Hardy (1985): Corticosteroid-responsive meningitis in 10 dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association* 21, 677-684
- Messer, J. S., S. O. Wagner, R. D. Baumwart u. C. M. Colitz (2008): A case of canine streptococcal meningoencephalitis diagnosed using universal bacterial polymerase chain reaction assay. *Journal of the American Animal Hospital Association* 44, 205-209
- Nghiem, P. P. u. S. J. Schatzberg (2010): Conventional and molecular diagnostic testing for the acute neurologic patient. *J. Vet. Emerg. Crit. Care* 20, 46-61
- Nigrovic, L. E., N. Kuppermann u. R. Malley (2002): Development and validation of a multivariable predictive model to distinguish bacterial from aseptic meningitis in children in the post-haemophilus influenzae era. *Pediatrics* 110, 712-719
- Oliver, J. A. C., F. J. Llabres-Diaz, D. J. Gould u. R. M. Powell (2009): Central nervous system infection with staphylococcus intermedius secondary to retrobulbar abscessation in a dog. *Veterinary Ophthalmology* 12, 333-337

Poncelet, L. u. M. Balligand (1993): Steroid responsive meningitis in 3 boxer dogs. *Veterinary Record* 132, 361-362

Presthus, J. (1991): Aseptic suppurative meningitis in bernese mountain dogs. *The European Journal of Companion Animal Practice*. 24-28

Radaelli, S. T. u. S. R. Platt (2002): Bacterial meningoencephalomyelitis in dogs: A retrospective study of 23 cases (1990-1999). *Journal of Veterinary Internal Medicine* 16, 159-163

Ray, P., G. Badarou-Acosi, A. Viallon, D. Bouteille, M. Arthaud, D. Trystram u. B. Riou (2007): Accuracy of the cerebrospinal fluid results to differentiate bacterial from non bacterial meningitis, in case of negative gram-stained smear. *American Journal of Emergency Medicine* 25, 179-184

Roos, K. (2000): Nonviral infections. In: *Textbook of clinical neurology* WB Saunders Co, Philadelphia, S. 842-886

Rosenberg, G. A. (1990): *Brain fluids and metabolism*. Oxford University Press, Oxford

Saravolatz, L. D., O. Manzor u. N. Vandervelde (2003): Broad-range bacterial polymerase chain reaction for early detection of bacterial meningitis. *Clinical Infectious Diseases* 36, 40-45

Saulsbury, F. T. (2007): Clinical update: Henoch-schonlein purpura. *Lancet* 369, 976-978

Schuurman, T., R. F. De Boer, A. M. D. Kooistra-Smid u. A. A. Van Zwet (2004): Prospective study of use of pcr amplification and sequencing of 16s ribosomal DNA from cerebrospinal fluid for diagnosis of bacterial meningitis in a clinical setting. *J. Clin. Microbiol.* 42, 734-740

Schuurmann, T., R. F. De Boer u. A. M. Kooistra-Smid (2004): Prospective study of use of pcr amplification and sequencing of 16s ribosomal DNA from cerebrospinal fluid for diagnosis of bacterial meningitis in a clinical setting. *Journal of Clinical Microbiology* 42, 734-740

Schwartz, M., R. Carlson u. A. Tipold (2008a): Selective cd11a upregulation on neutrophils in the acute phase of steroid-responsive meningitis-arteritis in dogs. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 126, 248-255

Schwartz, M., P. F. Moore u. A. Tipold (2008b): Disproportionally strong increase of b cells in inflammatory cerebrospinal fluid of dogs with steroid-responsive meningitis-arteritis. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 125, 274-283

- Schwartz, M., C. Puff, V. M. Stein, W. Baumgartner u. A. Tipold (2010): Marked mmp-2 transcriptional up-regulation in mononuclear leukocytes invading the subarachnoidal space in aseptic suppurative steroid-responsive meningitis-arteritis in dogs. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 133, 198-206
- Scottmoncrieff, J. C. R., P. W. Snyder, L. T. Glickman, E. L. Davis u. P. J. Felsburg (1992): Systemic necrotizing vasculitis in 9 young beagles. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 201, 1553-1558
- Snyder, K., A. B. Saunders, J. M. Levine u. F. J. Clubb (2010): Arrhythmias and elevated troponin i in a dog with steroid-responsive meningitis-arteritis. *Journal of the American Animal Hospital Association* 46, 61-65
- Snyder, P. W., E. A. Kazacos, J. C. Scottmoncrieff, H. Hogenesch, W. W. Carlton, L. T. Glickman u. P. J. Felsburg (1995): Pathological features of naturally-occurring juvenile polyarteritis in beagle dogs. *Veterinary Pathology* 32, 337-345
- Spangler, E. A. u. C. W. Dewey (2000): Meningoencephalitis secondary to bacterial otitis media/interna in a dog. *Journal of the American Animal Hospital Association* 36, 239-243
- Speake, T., C. Whitwell, H. Kajita, A. Majid u. P. D. Brown (2001): Mechanisms of csf secretion by the choroid plexus. *Microscopy Research and Technique* 52, 49-59
- Spellerberg, B. u. E. I. Tuomanen (1994): The pathophysiology of pneumococcal meningitis. *Annals of Medicine* 26, 411-418
- Straus, S. E., K. E. Thorpe u. J. Holroyd-Leduc (2006): How do i perform a lumbar puncture and analyze the results to diagnose bacterial meningitis? *Jama-Journal of the American Medical Association* 296, 2012-2022
- Tavares, W. M., A. G. Machado, H. Matushita u. J. P. P. Plese (2006): Csf markers for diagnosis of bacterial meningitis in neurosurgical postoperative patients. *Arquivos De Neuro-Psiquiatria* 64, 592-595
- Thomson, C. E., J. N. Kornegay u. J. B. Stevens (1989): Canine intervertebral-disk disease - changes in the cerebrospinal-fluid. *Journal of Small Animal Practice* 30, 685-688
- Thomson, C. E., J. N. Kornegay u. J. B. Stevens (1990): Analysis of cerebrospinal-fluid from the cerebellomedullary and lumbar cisterns of dogs with focal neurologic disease - 145 cases (1985-1987). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 196, 1841-1844
- Tipold (2000): Steroid-responsive meningitis-arteritis in dogs. In: *Kirk`s current veterinary therapy xiii: Small animal practice Philadelphia USA*, S. 978-981

- Tipold (2003a): Cerebrospinal fluid. In: Clinical neurology in small animals International Veterinary Information Service, Ithaca, New York, USA, S.
- Tipold, A. (1995): Diagnosis of inflammatory and infectious-diseases of the central-nervous-system in dogs - a retrospective study. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 9, 304-314
- Tipold, A. (2003b): Cerebrospinal fluid. In: Clinical neurology in small animals - localization, diagnosis and treatment International Veterinary Information Service, Ithaca, S.
- Tipold, A., R. Fatzer, A. Jaggy, A. Zurbriggen u. M. Vandeveld (1993): Necrotizing encephalitis in yorkshire terriers. *Journal of Small Animal Practice* 34, 623-628
- Tipold, A. u. A. Jaggy (1994): Steroid-responsive meningitis-arteritis in dogs - long-term study of 32 cases. *Journal of Small Animal Practice* 35, 311-316
- Tipold, A., P. Moore, A. Zurbriggen u. M. Vandeveld (1999): Lymphocyte subset distribution in steroid responsive meningitis-arteritis in comparison to different canine encephalitides. *Journal of Veterinary Medicine Series a-Physiology Pathology Clinical Medicine* 46, 75-85
- Tipold, A., H. Pfister, A. Zurbriggen u. M. Vandeveld (1994): Intrathecal synthesis of major immunoglobulin classes in inflammatory diseases of the canine cns. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 42, 149-159
- Tipold, A. u. S. J. Schatzberg (2010): An update on steroid responsive meningitis-arteritis. *Journal of Small Animal Practice* 51, 150-154
- Tipold, A., M. Vandeveld u. A. Zurbriggen (1995): Neuroimmunological studies in steroid-responsive meningitis-arteritis in dogs. *Research in Veterinary Science* 58, 103-108
- Tizard, I. (2004): *Veterinary immunology*. Saunders, Philadelphia, USA
- Vandeveld, M. u. R. Frankhauser (1972): Zur pathologie der rückenmarkserkrankungen beim hund. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 114, 12
- Vite, C. H. (2005): Inflammatory diseases of the central nervous system. In: Braund's clinical neurology in small animals: Localization, diagnosis and treatment International Veterinary Information Service, Ithaca, S.
- Webb, A. A., S. M. Taylor u. G. D. Muir (2002): Steroid-responsive meningitis-arteritis in dogs with noninfectious, nonerosive, idiopathic, immune-mediated polyarthritis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 16, 269-273
- Wilbe, M., P. Jokinen, K. Truve, E. H. Seppala, E. K. Karlsson, T. Biagi, A. Hughes, D. Bannasch, G. Andersson, H. Hansson-Hamlin, H. Lohi u. K. Lindblad-Toh (2009): Genome-wide association mapping identifies multiple loci for a canine sle-related disease complex. *Nature Genetics* 42, 250-U239

Zwahlen, A., U. E. Nydegger, P. Vaudaux, P. H. Lambert u. F. A. Waldvogel (1982): Complement-mediated opsonic activity in normal and infected human cerebrospinal-fluid - early response during bacterial-meningitis. *Journal of Infectious Diseases* 145, 635-646

## 10 Anhang

Tabelle 1: Laborergebnisse Patienten Kapitel 1

Patient	Diagnose	Alter	Rasse	Konsultation	IgA CSF µg/mL	IgA Serum µg/mL	Leukozyten Blut	Glucose Blut mg/dl	Protein CSF mg/dl	Glucose CSF mg/dl	Zellzahl-Klassen CSF	Zelldifferenzierung CSF	Vorbehandlung
1	1	1	Petit Basset Griffon	C			75000			51	408	1	1
1	1			K					18	68	2	0	
1	1			K					9	58	1	0	
1	1			K	4	499			17	65	0	0	
2	1	0	Mix	C	0,9	103	44400	102	165	58	500	3	0
2	1			R	2,1	58	21800	102	88	65	573	2	
2	1			R	3,4	104	21000		47		870	0	
2	1			K	0,5	180	13400		5	73	2	0	
2	1			R	0,3	72	19500		16	87	5		
2	1			R			36300	90	57	57	1380	3	
3	1	0	Berner Sennenhund	C	7	416	12200		143	51	3000	3	2
3	1			K	7	313	11200		20	66	3		
3	1			K	2,4	145	12300	117	16	71	6	0	
3	1			K	2,9	275			21	72		0	
4	1	0	Boxer	C	0,67	2350	27600	96	23		201	3	2
5	1	0	Berner Sennenhund	C	4	157	41800	88	239	33	4080	3	1
5	1			R	7	964	18900	81	152	36	6830	3	
5	1			K	4	2350	15000	111	26	75	5		
5	1			K			15340	85	23	73			
5	1			K	4,8	277	11700	115	15	77	1	0	
6	1	0	Beagle	C	2,4	83	22100	96	49		1275	3	2
7	1	0	Berner Sennenhund	C	2,5	411	19800	131	77	86	45	0	2
7	1			K	0,5	80	8200		23	71	1		
7	1			K	1	144	9800		11	77	0	0	
8	1	0	Berner Sennenhund	C	3,2	142	20000				2000	3	2
9	1	0	Petit Basset Griffon	C			43200	76			5000	3	2
9	1			K			13300		13	80	3	0	
9	1			K			7100		16	81	2	0	
10	1	0	Mix	C	4,1	438	41200	82	47	50	759	3	2
11	1	0	Beagle	C	4,7	169	24300		24	61	54	3	2
11	1			K	1,3	32	8300		19	83	0	0	
12	1	0	Boxer	C	7	186	20100		114	58	1560	3	2

Patient	Diagnose	Alter	Rasse	Konsultation	IgA CSF µg/mL	IgA Serum µg/mL	Leukozyten Blut	Glucose Blut mg/dl	Protein CSF mg/dl	Glucose CSF mg/dl	Zellzahl-Klassen CSF	Zellfärbung CSF	Vorbehandlung
13	1	0	Belgischer Schäferhund	C	2,7	140	8200		35	59	75	3	2
14	1	1	Deutscher Schäferhund	C	4,1	233	26400		72	51	273	3	1
14	1			K			15300		80	75			
14	1			K	2,4	58	14400	130	34	76	0	0	
14	1			K	2,3	73			31	70	6	3	
15	1	1	Beagle	C	0,9	385	30000	97	35	74	1248	3	0
15	1			K	0,08	199	20000		0		0	0	
15	1			K					15	75	1	0	
15	1			K			24800		11	93	0	0	
15	1			K			20300		0	85	0	0	
16	1	0	Beagle	C	5	135	20900	127	239	61	8533	3	1
16	1			K					14	71		1	
16	1			K			10600		16	78		1	
16	1			K					19	78		0	
16	1			K					15	87	4	0	
16	1			K			14500		13	83	3	0	
17	1	1	Beagle	C					144	59	4864	3	
17	1			K					24	78	8	1	
17	1			K			10000	110	17	74	0	0	
17	1			K			9100		17	80	0	0	
17	1			K			10020	112	17	78	1	3	
17	1			K			7590	115	12	86	6	3	
18	1	0	Beagle	C	19	129	30000		51	73	106	3	0
18	1			K					33	67	5	0	
18	1			K			9800		30	68	7	3	
18	1			K			24400		20	75	5	3	
18	1			K					23	71	7	3	
18	1			K	2,1	28	8300	103	25	71	4	3	
18	1			K	2,9	46	12200			105	7	2	
19	1	0	Berner Sennenhund	C	0,15	250	19000	96	16	72	10	2	0
19	1			K			10800		14	68	1	3	
19	1			K	0,06	176	14300		12	69	0	0	
20	1	0	Beagle	C	0,3	78	23400		17	58	49	3	1
21	1	2	Kleiner Münsterländer	C	1	76	1000		18	56	190	0	2
21	1			K	1,3	48	1000		6	65	13	2	
21	1			K	1,1	56	12600		15	82	0	0	
21	1			K			10000		21	65	0	0	

Patient	Diagnose	Alter	Rasse	Konsultation	IgA CSF µg/mL	IgA Serum µg/mL	Leukozyten Blut	Glucose Blut mg/dl	Protein CSF mg/dl	Glucose CSF mg/dl	Zellzahl-Klassen CSF	Zellfärbung-Zählung CSF	Vorbehandlung
21	1			K			23690	74	13	62	0	0	
22	1		Berner Sennenhund	C					15	77	0	0	0
22	1			K			16100		22	59	3	3	
22	1			K			8000		12	63	0	0	
22	1			K			7800	103	16	75	3	1	
23	1	0	Beagle	C	1,2	169	23600	98	25	67	409	3	1
23	1			K			8300		18	88	7	3	
23	1			K			13400		22	87	24	3	
23	1			K	0,37	109	12800		9	81	2	3	
24	1	0	Boxer	C	2,7	104	21500	107	17	78	5	3	2
24	1			K			18500	104	154	66	3716	1	
25	1	0	Berner Sennenhund	C	11,6	300			59	57	19	3	1
25	1			K	11,2	131			28	68	0	0	
25	1			K			11630		19	66	0	0	
26	1	0	Berner Sennenhund	C	0,48	195	22000	111	34	77	2250	3	2
26	1			K	0,05	128			14	82	0	0	
26	1			K	0,13	221	11200		11	81	0	0	
26	1			R	1,8	1000	27030	134	14	90	96	2	
26	1			K			10400	113	14	75	0	0	
26	1			R			27820		96	71	4500	2	
26	1			K	0,5	297	10150		10	72	2	0	
27	1	0	Berner Sennenhund	C			20300	175	211	133	1000	3	1
27	1			K	3,3	209	15600		11	72	13	3	
28	1	0	Berner Sennenhund	C	1,3	143	23600	108	79	61	7936	3	0
29	1	0	Beagle	C	13,9	170	28000	86	128	53	1880	3	1
29	1			K	3	128			19	72	4	3	
30	1	0	Berner Sennenhund	C	9,6	162	10610		31	58	224	3	1
31	1	0	Irish Terrier	C	0,13	107	18600	119	21	75	1520	3	0
32	1	0	Deutsch Drahthaar	C	7	918	21670	105	211	59	19200	2	0
32	1			K	0,7	101	9400	110	15	76	2	0	
32	1			K			8500	106	14	74	3	3	
32	1			K					13	69	5	3	
32	1			K			9700	91	52	61	246	3	
32	1			K					14	69	0	0	
33	1	1	Beagle	C	1,4	64			36	96	5632	3	1
34	1	0	Golden Retriever	C	1,9	133	29300	96	45	73	240	3	1
34	1			K			9700	91	10	69	0	0	



Patient	Diagnose	Alter	Rasse	Konsultation	IgA CSF µg/mL	IgA Serum µg/mL	Leukozyten Blut	Glucose Blut mg/dl	Protein CSF mg/dl	Glucose CSF mg/dl	Zellzahl-Klassen CSF	Zelldiffere- nzierung CSF	Vorbehand- lung
34	1			K			9340	94	11		3	2	
35	1	0	Berner Sennenhund	C	1,5	344	26900	113	40	74	1236	3	1
35	1			K					9	72	0	0	
35	1			K					24	75	750	0	
36	1	0	Mix	C	1,6	201	32400	111	84	69	5760	3	0
36	1			K			8500	107	7	69	0	0	
36	1			K			13100		18	97	25	3	
36	1			K					11	77	0	0	
37	1	0	Beagle	K	0,8	37	10980	96	13	71	0	0	1
38	1	0	Jack Russel Terrier	C	11	19	34380	98	170	54	9216		0
38	1			K	1,7	123	14700	101	13	88	2	0	
39	1	0	Boxer	C					19	72	50	1	2
39	1			K	0,9	106	7400		15	71	5	0	
39	1			K	1		12600	95	14	84	1	0	
39	1			K	2	219	16500	100	54	66	930	0	
39	1			K	2	266			12	83	0	0	
39	1			K	2,6	152	7900	104	16	74	1	0	
39	1			K	2	331	7900		14	71	0	0	
39	1			K		413	7200	111					
40	1	2	Beagle	C	0,9	197	23880		42	69	340	2	2
40	1			R	1,6	104	25700	81	27	93	148	2	
40	1			K	2,7	46	9000	108	17	81	0	0	
40	1			K			7200		17	74	2	0	
40	1			K	1,5	177	19700	100	19	80	0	0	
40	1			R	3,8	326	20400	104	40	70	416	2	
40	1			K	1,1	111	6940	87	19	76	0	0	
40	1			K			6890	109	21	80	0	0	
40	1			K			6820	108					
41	1	0	Nova Scotia Duck Tolling Retriever	C	0,364	100	25970	80	34	73	1200	3	1
41	1			K	0,3	44	9700						
41	1			K	0,1	28	13700	100	8	74	2	3	
42	1	1	Mix	C	4	68	31900	86	397	32	1510	2	0
42	1			K	2	38			11	64	0	0	
42	1			K	1	51	7900	92	11	63	1	0	
42	1			K	0,97	49	8500	96	14	62	1	0	
43	1	0	Beagle	C	20	160	31700	121	205	72	6650	3	0
43	1			K	0,97	68	12400	116	17	74	2	0	

Patient	Diagnose	Alter	Rasse	Konsultation	IgA CSF µg/mL	IgA Serum µg/mL	Leukozyten Blut	Glucose Blut mg/dl	Protein CSF mg/dl	Glucose CSF mg/dl	Zellzahl-Klassen CSF	Zelldiffere- nzierung CSF	Vorbehand- lung
43	1			K	0,43	51	15000	114	16	78	1	0	
43	1			R	0,46	75	17100	112	16	84	16	0	
44	1	1	Boxer	C	1,1	111			64	58	5800		1
44	1			K	0,5	51			12	73	0	0	
44	1			K	0,48	84	9000	110	12	72	4	0	
44	1			K	0,36	71	7200		11	67	2	0	
44	1			R	0,2	83	16500	113	23	70	336	2	
44	1			K	0,48	43	9200		11	71	1	0	
44	1			K	0,71	74	10000		12	66	1	0	
44	1			K	1	53	14780	107	11	78	0	0	
44	1			K	1,1	72	16960	106	18	83			
44	1			K	1	108	13040		15	75	3	0	
44	1			K	0,5	106	12740	149	11	92	1	0	
45	1	1	Mix	C	1,2	81	18300	92	76	72	4350		0
45	1			K	0,27	34	13900	105	11	80	2	0	
46	1	1	Boxer	C	2	367	24500		99	68	9720		0
46	1			K	1,9	164	9000	116	14	81	2	0	
46	1			K	1,6	128	11100		13	81	1	0	
46	1			K	2,8	354	12000		15		0	0	
46	1			K			24800		16	95	3	0	
47	1	0	Deutscher Schäferhund	C	2	170	16200		368	41	3970	3	0
47	1			K	2,6	85	7100	98	14	61	2	0	
47	1			R	1,5	63	10300		39	60	128	3	
47	1			K	1,1	406	7000		12	61	1	3	
47	1			K	1	83	7700	98	14	65	0	0	
47	1			K	2	127	8060	95	13	64	0	0	
48	1	2	Labrador Retriever	C	4,7	129	8900		25	60	140	3	1
48	1			K	23	159	9800	84	14	58	0	0	
48	1			K	1,9	72	9500	91	16	59	0	0	
48	1			K	1,88	104	10800	83	17	55	1	0	
48	1			K	1,9	72	14220	93	16	63	0	0	
49	1	0	Österreichische Glatthaarige Bracke	C	0,73	121	28640		32	77	916	2	0
49	1			K	0,07	50	14900		11	62	0	0	
49	1			K	0,09	57	15900	84	12	68	1	0	
49	1			K	0,06	57	22610	95	11	73	2	0	
50	1	1	Mix	C	2	266	26620	107	78	60	5440	3	1
50	1			K	0,5	126	8100	104	13	66	7	0	

Patient	Diagnose	Alter	Rasse	Konsultation	IgA CSF µg/mL	IgA Serum µg/mL	Leukozyten Blut	Glucose Blut mg/dl	Protein CSF mg/dl	Glucose CSF mg/dl	Zellzahl-Klassen CSF	Zellfärbung-Zählung CSF	Vorbehandlung
50	1			K	0,45	77	7060	94	13	64	2	0	
50	1			K	0,37	142	7540		10	66	3	0	
50	1			K	0,28	177	6090	109	13	71	6	0	
51	1	2	Jack Russel Terrier	C	1,6	271	7600	110	123	83	7	0	1
52	1	1	Jack Russel Terrier	C	0,18	210	33200		12	76	54	0	0
52	1			K	0,08	62	9980	107	14	94	1	0	
52	1			K	0,05	45	10800	117	13	86	3	0	
52	1			K	0,07	57	21960	110	14	97	0	0	
52	1			K	0,08	61	16260	122	12	91	0	0	
53	1	0	Boxer	C	0,86	280	24000	116	46	80	3008	2	0
53	1			K	0,06	89	11800		9	69	2	0	
53	1			K	0,05	76	16770		10	72	1	0	
53	1			K	0,04	136	5550	108	9	73	1	0	
53	1			K	0,06	135	7790	114	11	77	0	0	
54	1	0	Jack Russel Terrier	C	14,7	226	48060	80	94	57	2400	3	1
54	1			K	1,5	65	18070	82	14	75	0	0	
55	1	0	Miniature Pinscher	C	0,8	188	36800	60	46	60	128	2	0
55	1			K	0,72		22080		20	89	13	3	
55	1			K	0,2	56	12240	111	18	96	2	0	
55	1			K			12540	111	15	95	0	0	
55	1			K			13370	125	16	110	2	0	
55	1			K	0,1	72	15870	86	14		0	0	
56	1	1	Mix	C	0,29	45	11550		8		1	0	1
57	1	0	Boxer	C	2	515	33520	88	269	48	1024	3	0
57	1			K			14600	121	24	83	0	0	
57	1			K	3,9	308	11810	122	16	86	1	0	
57	1			K	2,5	211	8020		14	85	5	0	
57	1			K			8720	123	15	83	1	0	
58	1	0	Berner Sennenhund	C	0,22	157	8400	104	10	75	0	0	1
58	1			K	0	135	8430	98	10	75	2	0	
58	1			K	0,24	168	15360	112	13	82	1	0	
58	1			K	0,18	285	12480	127	14	83	3	0	
59	1	0	Mix	C		251	24680	102	64	62	3500	1	0
59	1			K	2,2	87	13100	98	12	76	0	0	
59	1			K	1,8	43	10620	108	11	69	0	0	
60	1	0	Berner Sennenhund	C	0,1	306	21030	108	13	77	14	3	1
60	1			K	0,04	96	10230	116	12	83	2	0	

Patient	Diagnose	Alter	Rasse	Konsultation	IgA CSF µg/mL	IgA Serum µg/mL	Leukozyten Blut	Glucose Blut mg/dl	Protein CSF mg/dl	Glucose CSF mg/dl	Zellzahl-Klassen CSF	Zelldiffere- nzierung CSF	Vorbehand- lung
60	1			K	0,02	75	7430		10	91	1	0	
60	1			K	0,02	76		125	11	83	2	0	
61	1	0	Irish Setter	C	2,7	272	18790	101	110	55	6560	2	0
61	1			K	0,35	68	11900	90	12	75	2	0	
61	1			K	0,2	51	10100	114	10	76	5	0	
61	1			K	0,2	132	16720		10	72	2	0	
61	1			K	0,1	118	9820	102	12	71	1	0	
62	1	1	Berner Sennenhund	C	25,5	409	32540	91	137	67	14500	3	0
62	1			K	0,42	175	13950	96	10	75	1	0	
62	1			K	0,3	109		108		81	0	0	
63	1	1	Weimaraner	C			30570	107	131	80	6848		2
63	1			K	0,4	155	12580	98	11	75	5	0	
63	1			R	1,9	204	29380	122	65	76	1808	3	
63	1			K	0,3	121	19900	89	12	75	1	0	
64	1	0	Boxer	C			24440	110	39	64	1732	1	1
64	1			K	0,6	188	10390	71	11	71	1	0	
64	1			K	0,4	148	9920	113	11	69	1	0	
64	1			K	0,5	262	6460	107	12	67	2	0	
64	1			K	0,4	266	9080	121	13	68	1	0	
64	1			R			19540	99	55	54	4608	2	
64	1			K	1,2	168	6770	105	12	65	2	0	
64	1			K	0,7	85	6100	103	12	64	0	0	
64	1			R	0,4	117	11230	102	11	73	1	0	
64	1			K	0,4		10140	111	14	80	0	0	
65	1	1	Deutsch Kurzhaar	C	0,49	208	31280	107	32	71	1712	3	1
65	1			K	0,1	81	10460		10	70	0	0	
65	1			K	0,17	112	9750	100	11	80	0	0	
65	1			K	0,11	49	10070	105			0	0	
65	1			K	0,17	0	13170	112	13	75	4	0	
66	1	0	Deutscher Pinscher	C	1,8	263	18810	117	47	78	3360		0
66	1			K		72	13090	105			0	0	
66	1			K	0,17		15090	97	11	84	2	0	
66	1			K	0,15	76	14970	108	15	85	1	0	
67	1	0	Berner Sennenhund	C	1,1	842	31070	98	21	74	608	3	0
67	1			K	0,12	96	12900		10	76	2	0	
67	1			K	0,1		16460	92	11	81	0	0	
67	1			K	0,07		14970		13	81	3	0	

Patient	Diagnose	Alter	Rasse	Konsultation	IgA CSF µg/mL	IgA Serum µg/mL	Leukozyten Blut	Glucose Blut mg/dl	Protein CSF mg/dl	Glucose CSF mg/dl	Zellzahl-Klassen CSF	Zelldiffere- nzierung CSF	Vorbehand- lung
67	1			K	0,1		23620	118	12	83	1	0	
67	1			K	0,2	183	20230	130	12	85	3	0	
67	1			K	0,2	137	26900	123	12	92	0	0	
67	1			K	0,1	109	14070	113	12	75	1	0	
67	1			K	0,1	177	16900	82	13	62	0	0	
67	1			K	0,1	274	14050	117	15	79	2	0	
68	1	0	Golden Retriever	C	1,6	511	24700	98	43	66	1370	2	0
69	1	1	Beagle	C	1,1	266	21400	127	39	88	210	1	1
69	1			K	0,2	677	10200	110	12	82	1	0	
69	1			K	0,1	298	12090	109	20	99	2	0	
69	1			K	0,1	300	10800	115	14	89	1	0	
69	1			K	0,1	120	13580	116	12	84	0	0	
70	1	0	Deutscher Pinscher	C			21950	121	75		200	3	0
70	1			K	0,02	30	7410	94	9	73			
70	1			K	0	20	13090	110	9	82	1	0	
70	1			K	0,01	37	14500	133	11	83	0	0	
70	1			K	0,01	36	12450		12	75	1	0	
71	1	0	Boxer	C	1,5	100	24400	140	107	74	9000	3	0
71	1			K	0,7	109	9980	125	14	84	4	0	
71	1			K	0,5	82	12350	120	10	83	0	0	
72	1	0	Nova Scotia Duck Tolling Retriever	C	0,02	43	19200	118	11	83	1	0	1
72	1			K	0,07	140	17950	92	8	81	3	0	
72	1			K	0,1	21	9370	121	9	82	3	0	
72	1			K	0,07	26	8110	102	10	71	1	0	
72	1			K	0,06	26	9180	109	9	78	2	0	
72	1			K			9340	104	8	70	1	0	
73	1	2	Sloughi	C	2	72			194	42	2880	1	1
73	1			K	1,3	56	11080		14	75	0	0	
73	1			K	2	49	8550	95	43	58	3	0	
73	1			K	1,7	117	12410	89	16	68	2	0	
73	1			R	4,4	54	11880	101	69	56	300	0	
73	1			R			11430	81	52	50	156	0	
74	1	1	Mix	C	0,69	146	17900	82	21	73	88		0
74	1			K	0,05	61	8400	103	9	70	2	0	
74	1			K	0,04	142	9640	104	9	70	0	0	
74	1			K	0,03	118	7590	104	7	67	2	0	
75	1	0	Weimaraner	C	0,3	55	37050	112	12	75	3	0	0

Patient	Diagnose	Alter	Rasse	Konsultation	IgA CSF µg/mL	IgA Serum µg/mL	Leukozyten Blut	Glucose Blut mg/dl	Protein CSF mg/dl	Glucose CSF mg/dl	Zellzahl-Klassen CSF	Zellifferenzierung CSF	Vorbehandlung
76	1	1	Beagle	C	0,3	452	27100	91	20	71	230	2	0
76	1			K	0,1	64	11880	102	13	73	1	0	
77	1	0	Deutsche Dogge	C	0,1	76	36070	114	28	81	900	2	1
77	1			K	0,06	72	18960	87	10	78	0	0	
77	1			K	0,09	122	10350	99	11	79	0	0	
78	1	1	Deutscher Schäferhund	C	0,2	119	20530	85	30	59	275	2	0
78	1			K	0,1	130	10480	87	12	68	2	0	
79	1	0	Labrador Retriever	C			20530		20	66	165	1	
79	1			K	0,08	144	11590		10	70	2	0	
79	1			K	0,07	108	8500	89	13	70	0	0	
80	1	2	Deutsch Drahthaar	C			14800		43	74	65	2	0
80	1			K			3600	100	13	70	2	0	
80	1			K			9160		11	73	1	0	
81	1	0	Beagle	C			14800	108	100	71	1600	2	0
81	1			K			13980		16	75	0	0	
81	1			K	7	96			41	72	3	0	
81	1			K	0,6	48	10300	110	15	76	0	0	
82	1	0	Jack Russel Terrier	C			34830	107	10	70	6	0	1
82	1			K			11500	120	10	76	6	0	
82	1			K	4	36	10350	104	12	76	7	0	
82	1			K	0,07	160			12	75	1	0	
83	1	1	Golden Retriever	C			14570	100	133	67	4096	3	2
83	1			K			14340		13	72	14	2	
83	1			K	2	70	11800	104	14	85	0	0	
83	1			K	2	45	10600		14	85	0	0	
84	1	1	Mix	C			29400	108	89	62	2560	1	2
84	1			K	2,7	68	10400		12	65	2	0	
84	1			K			8100	104	12	66	2	0	
85	1	0	Beagle	C			14220	104	49	86	928	3	1
85	1			K	6	140	10330	118	12	82	3	0	
85	1			K	1,4	394			11	80	1	0	
85	1			K	0,8	255	10700	119	13	86	0	0	
86	1	0	Mix	C	1,4	47	20000	115	68	67	7040	2	0
86	1			K	0,5	62			14	75	1	0	
86	1			K	0,7	71	10530	93	13	78	9	0	
86	1			K	0,3	117	9500	114	14	75	0	0	
86	1			K	0,1	84	11900	107	11	78	0	0	

Patient	Diagnose	Alter	Rasse	Konsultation	IgA CSF µg/mL	IgA Serum µg/mL	Leukozyten Blut	Glucose Blut mg/dl	Protein CSF mg/dl	Glucose CSF mg/dl	Zellzahl-Klassen CSF	Zelldiffere- nzierung CSF	Vorbehand- lung
86	1			K	0,16	305	20800	100	12	81	0	0	
87	1	0	Mix	C	0,1	188	29300	100	60	58	2650	3	1
87	1			K	0,19		11200	107	12	64	0	0	
87	1			K	0,05	66	12800	99	12	66	2	0	
87	1			K	0,12	62	10600	105	12	63	0	0	
88	1	0	Beagle	C	1,5	341	24600	88	34	72	480		1
88	1			K	0,1	84	16900	104	13	81	0	0	
88	1			K	0,1	79	12400	70	17	80	1	0	
89	1	0	Mix	C	7	159	30710		40	64	5024	3	0
89	1			K			6030	126	12	86	2	0	
89	1			K			5170		14	89	20	2	
89	1			K	0,55	2	6510	141	10	82	0	0	
90	1	1	Golden Retriever	C	10	459	26780	103	162	65	2016	2	0
90	1			K	1,2	50	10130	105	12	82	0	0	
91	1	1	Barsoi	C	7,7	196	36680	154	41	62			1
91	1			K	0,7	70	11070	118	15	70	50		
91	1			K			13210	101	8	76	3	0	
91	1			K			10050		9	73	2		
91	1			K	0,08	70	10690		9	68	0		
92	1	0	Nova Scotia Duck Tolling Retriever	C	0,4	99	13850	106		84	3216		0
92	1			K			9670	107	12	80	1	0	
92	1			K	0,27	46	11030	109	11	79	0	0	
92	1			K	0,27	27	10870		12	82	2	0	
93	1	1	Mix	C			15270	140	10	83	20	0	1
93	1			K			7120		10	77	0	0	
94	1	1	Petit Basset Griffon	C	2,5	95	31900	96	110	63	1950	3	
94	1			K	1,3	35			13	75	1	0	
94	1			K	0,89	31	10800	98	12	77	3	0	
94	1			K	0,07	100	13300		15	77	1	0	
94	1			K	0,8	55	19100		15	76	0	0	
94	1			K	0,59	40	14600	119	16	88	2	0	
95	1	1	Petit Basset Griffon	C			25700	114	41	64	420	3	0
95	1			K					15	68	1	0	
95	1			K					14	67	8	0	
96	2	3	Cocker Spaniel	C	64,2	73	10080	93	49	80	219	0	0
96	2	3		K	43	258	10300	87	24	64	0	0	
97	2	2	Malteser	C	2	104	7460	108	390	56	1520	0	0

Patient	Diagnose	Alter	Rasse	Konsultation	IgA CSF µg/mL	IgA Serum µg/mL	Leukozyten Blut	Glucose Blut mg/dl	Protein CSF mg/dl	Glucose CSF mg/dl	Zellzahl-Klassen CSF	Zelldiffere- nzierung CSF	Vorbehand- lung
98	2	3	Dachshund	C	1,4	245	15800	84	50	69	54	0	2
99	2	3	Belgischer Schäferhund	C	0,11	180	11800	101	12	72	6	0	2
100	2	2	Jack Russel Terrier	C	0,16	168	18700	104	21	76	168	0	0
101	2	1	Mix	C	2	30	13310	105	398	83	1136	0	1
102	2	3	Hovawart	C	3,6	403	17110		22	89	4	0	0
103	2	2	Franz. Bulldogge	C	3,6	4	13050		36		0	0	2
104	2	0	Deutscher Pinscher	C	0,09	73	25110	90	8	67	17	3	0
105	2	1	Border Collie	C	2	127	6610	99	44	67	416	0	2
106	2	0	Australian Shepherd	C	3,4	106	19850	108	13	68	7	0	0
107	2	3	Yorkshire Terrier	C	3,8	71	7470	127	16	60	1	0	1
108	2	0	Kooijker	C	0,05	51	6900		19	66	14	0	2
109	2	2	Mix	C	3	136	8120	103	19	84	16	0	0
110	2	3	Eurasier	C			27760		35	75	125		1
111	2	3	Dachshund	C	0,4	331	6950	91	9	73	13	0	0
111	2			K	0,3	239	6400	93	11	72	0	0	
112	2	0	Mix	C	0,9	76	13470	106	28	71	70	0	0
113	2	1	Mix	C			7380		17	61	7	0	0
114	2	2	Mops	C	1,9	179			23	57	224	1	1
115	3	3	Scotch Terrier	C	2,9	54	5800	118	24	83	147	1	2
115	3			K	0,2	48	6020		22	76	7	3	
115	3			K	1,9	30	5600	114	21	79	4	3	
116	3	3	Labrador Retriever	C	0,12	46	7900	90	21	78	1	0	0
117	3	2	Dachshund	C	0,41	1540	7000	93	14	89	4		1
118	3	3	Deutscher Schäferhund	C	0,24	545	10300	101	16	77	0	0	1
119	3	2	Boxer	C	0,41	109	14600	125	16	82	5		1
120	3	3	Mix	C	0,32	683	8050	90	23	73	2		0
121	3	3	Deutscher Schäferhund	C	0,13	221	6500	109	17	77	2		0
122	3	3	Dachshund	C	0,11	296	5500	112	14	64	1		2
123	3	3	Dachshund	C	2,4	549	17570	84	25	66	42		2
124	3	2	Beagle	C	0,02	84	11200	119	11	80	0	0	1
125	3	3	Flat Coated Retriever	C	0,02	70	12000	102	11	81	3		0
126	3	3	Dachshund	C	0,79	251	7400	133	36	76	0	0	0
127	3	3	Boxer	C	0,74	45	28400		19	68	0	0	2
128	3	3	Berner Sennenhund	C	0,28	453	9400	109	16	79	0	0	1
129	3	3	Dachshund	C	0,55	176	11600	117	26	80	1		0
130	3	3	Gordon Setter	C	0,28	344	15600	100	22	68	4		1



Patient	Diagnose	Alter	Rasse	Konsultation	IgA CSF µg/mL	IgA Serum µg/mL	Leukozyten Blut	Glucose Blut mg/dl	Protein CSF mg/dl	Glucose CSF mg/dl	Zellzahl-Klassen CSF	Zelldiffere- nzierung CSF	Vorbehand- lung
131	3	3	American Pit Bull Terrier	C	0,13	204	6530	95	14		3		0
132	3	2	Mix	C	0,5	126	13500	102	28	74	4		2
133	3	2	Deutscher Schäferhund	C	0,03	161	9420	84	14	66	1		0
134	3	2	Mix	C	0,14	107	12000		21	95	11		1
135	3	3	Labrador Retriever	C	0,2	252	8520		14	73	2		0
136	3	3	Franz. Bulldogge	C	0,54	421	1370		50	77	2		0
137	3	3	Franz. Bulldogge	C	0,9	252	7100	73	15	70	2		1
138	3	3	Deutscher Schäferhund	C	0,1	101	8180		15	74	2		0
139	3	3	Mix	C	0,14	87	11100		12	83	0	0	1
139	3			K	0,13	99	9340		13	76	1		
140	3	3	Deutscher Schäferhund	C	0,03	107	20840	104	10	79	1		0
141	3	3	Amerkanisch- Kanadischer Schäferhund	C	0,46	505	7570		31	102	0	0	0
142	3	3	Mix	C	0,24	159	11350	107	19	85	8		1
143	3	3	Labrador Retriever	C	0,1	145	3700		27	87	1		2
144	3	3	Deutscher Schäferhund	C	0,05	200	11990	118	15	77	3		0
145	3	3	Mix	C	0,13	166	9000	90	15	88	0	0	1
146	3	3	Beagle	C	0,23	204	8560	123	25	91	2		1
147	3	2	Dalmatiner	C	0,02	17	7980	107	15	80	1		0
148	3	3	Dachshund	C	0,5	1510	15740	114	11	75	3		0
149	3	3	Hannoverscher Schweisshund	C	0,1	45	10790	106	21	81	1		0
150	3	3	Labrador Retriever	C	0,03	191	10910	105	10	73	0	0	1
151	3	3	Beagle	C	0,13	240	23500		10	67	0	0	2
152	3	2	Bolonka Zwetna	C	0,09	114	16190	92	20	76	3		0
153	3	3	Dachshund	C	1,4	94	13680		72	64	116	3	1
154	3	3	Cocker Spaniel	C	0,1	120	13900		10	65	0	0	2
155	3	3	Golden Retriever	C	0,18	186	15500	105	19	82	3		1
156	3	3	Mix	C	0,44	100	7400	93	16	71	4		1
157	3	3	Dachshund	C	0,15	103	12150		14	68	10		1
158	3	3	Mix	C	0,16		7600	98	28	73	2		0
159	3	3	Dachshund	C	0,5	111	20850	161	13	109	1		0
160	3	3	Deutsche Dogge	C	0,05	131	5300	108	13	76	0	0	1
161	3	3	Basset	C	0,3	150	19600		11	87	2		1
162	3	3	Mix	C	0,2	164	7470		17	72	4	3	0
163	3	3	Dachshund	C	0,02	42	7300		19	78	3	3	1
164	3	3	Dachshund	C			5800	84	14	85	12		1

Patient	Diagnose	Alter	Rasse	Konsultation	IgA CSF µg/mL	IgA Serum µg/mL	Leukozyten Blut	Glucose Blut mg/dl	Protein CSF mg/dl	Glucose CSF mg/dl	Zellzahl-Klassen CSF	Zelldiffere- nzierung CSF	Vorbehand- lung
165	3	3	Pudel	C	1,3	86	7700	107	9	92	6	3	1
166	3	3	Dachshund	C	0,4	442	9800	91	14	102	1		2
167	3	3	Dachshund	C	0,3	367	11600		16	82	4		0
168	3	3	Cocker Spaniel	C	0,8	191			29	73	8		0
169	3	3	Schnauzer	C	0,2	125	8980		20	77	1		2
170	3	3	Mix	C	0,1	145	5870		14	90	0	0	1
171	3	3	Rottweiler	C	0,2		8020	105	23	74	0	0	2
172	3	3	Berner Sennenhund	C	0,09		8980	112	12	89	1		0
173	3	2	Franz. Bulldogge	C	0,3	268	14890	92	14	78	2		0
174	3	3	Beagle	C			21490	111	76	78	30		0
175	3	3	Dachshund	C			10020	136	13	98	1		0
176	4	3	Collie	C	0,28	217	6900	100	16	67	3	0	2
177	4	3	Boxer	C	0,35	345	11850		18	80	148	3	2
178	4	3	Fox Terrier	C	0,38	240	7000	98	24	99	1	0	0
179	4	3	Rhodesian Ridgeback	C	0,22	504	5200		15	72	2	0	1
180	4	3	Bouvier des Flandres	C	0,74	198	20200	100	17	74	17	0	0
181	4	3	Australian Shepherd	C	0,3	140	7700	93	11	69	0	0	0
182	4	3	Boxer	C	2	98	10400	125	158	70	5632	3	1
183	4	3	Mix	C	0,32	525	5920	89	15	62	1	0	0
184	4	3	Australian Shepherd	C	0,01	90	8170		10	72	0	0	0
185	4	3	Mix	C	0,99	336	5520	100	25	68	13	0	0
186	4	2	Mix	C	0,41	99	9560	93	14	84	3	0	0
187	4	3	Cocker Spaniel	C	0,2	109	12650	90	24	84	11	0	2
188	4	3	Boston Terrier	C	0,6	73	14340		16	73	0	0	0
189	4	3	Labrador Retriever	C	0,1	192	7950	113	15	77	5	0	0
190	4	3	Border Collie	C	0,1	154	13720	103	19	86	0	0	1
191	4		Appenzeller Sennenhund	C	0,4	72	6700	93	90	72	2	0	2
192	4	3	Rottweiler	C	4	300	23800	92	43	71	211	3	2
193	4	3	Rottweiler	C	4	4	11600	92	37	83	0	0	0
194	4	3	Katalanischer Schäferhund	C	0,1	129	9730	90	12	78	2	0	0
194	4			K	0,16	87	4190		21	78	2	0	1
195	4	3	Deutscher Schäferhund	C	1,8	149	8300	100	100	69	1	0	0
196	4	3	Mix	C	0,4	482	8150	93	25	73	1	0	0
197	4	3	Deutscher Schäferhund	C	0,02	51	7900	98	11	70	1	0	2
198	4	3	Rottweiler	C	0,4	194	9500	101	32	76	2	0	1

Patient	Diagnose	Alter	Rasse	Konsultation	IgA CSF µg/mL	IgA Serum µg/mL	Leukozyten Blut	Glucose Blut mg/dl	Protein CSF mg/dl	Glucose CSF mg/dl	Zeitzahl-Klassen CSF	Zeitdifferenzierung CSF	Vorbehandlung
199	4	3	Mix	C	0,13	112	7500	88	23	75	2	0	0
200	4	0	Englische Bulldogge	C	0,23	34	10800	135	25	89	62	0	0
201	4	3	Golden Retriever	C	0,12	55	8000	97	17	76	1	0	0
202	4	3	WHWT	C	0,14	164	6500	105	11	116	72	0	0
203	4	3	Jack Russel Terrier	C	2	434	17070	193	494	123	0	0	1
204	4	3	Dachshund	C			10120	138	28	63	18		0
205	4	3	Boxer	C		218	5280	101	15	72	140		0
206	4	3	Mix	C	0,2	82			37	76	2	0	0
207	4	3	Schnauzer	C	0,08	856	14710		12	84	0	0	0
208	4	3	Mix	C			7500	108	66	56	26	0	1
209	4	3	Dachshund	C			5900	101	63	90	7	0	2
210	4	3	Beagle	C	0,1	73		153	11	87	1	0	0
211	4	3	Dachshund	C			7600		72	72	10		1
212	4	2	Pudel	C	6,3	86	13280	106	51	79	7		0
213	4	2	Beagle	C	0,63	84	6020	94	29	68	36	0	1
214	4	3	Labrador Retriever	C	0,11		7720	100	16	68	0	0	2
215	5	1	Golden Retriever	C	0,3	146	8900	95	16	71	4		0
216	5	2	Bolonka Zwetna	C	0,04	80	5900		11	82	0	0	1
217	5	2	Border Collie	C	0,1	107	7900		18	72	1	0	0
218	5	0	Mops	C	0,04	63	14300		16	77	5	0	0
219	5	2	Mix	C	0,03	44	11600		12	75	3	0	0
220	5	2	Belgischer Schäferhund	C	0,02	33	13100	104	16	69	1	0	2
221	5	3	Jack Russel Terrier	C	0,36	88	10000		20	73	1	0	0
222	5	2	Mix	C	0,07	210	5900		5	63	0	0	0
223	5	1	Bärenhund	C	0,1	95	12700	100	16	69	1	0	0
224	5	3	Dobermann	C	0,02	25	9700	100	14	83	1	0	0
225	5	3	Schnauzer	C	0,12	307	8000	105	13	75	0	0	0
226	5	0	Boxer	C	2	120	22400		24	76	6	0	0
227	5	2	Beagle	C	0,05	256	6140	80	10	80	1	0	0
228	5	3	Mix	C	0,02	19	9050	94	15	60	5	0	0
229	5	3	Deutscher Schäferhund	C	0,07	137	10380	100	14	72	1	0	0
230	5	2	Boxer	C	0,21	115	8970		12	67	0	0	0
231	5	2	Shar Pei	C	0,06	43	6050	66	14	52	5	0	0
232	5	2	English Springer Spaniel	C	0,09	68	5940	100	10	76	1	0	0
233	5	1	Bay. Gebirgsschweisshund	C	0,04	102	8320	100	6	73	0	0	0

Patient	Diagnose	Alter	Rasse	Konsultation	IgA CSF µg/mL	IgA Serum µg/mL	Leukozyten Blut	Glucose Blut mg/dl	Protein CSF mg/dl	Glucose CSF mg/dl	Zellzahl-Klassen CSF	Zelldiffere- nzierung CSF	Vorbehand- lung
234	5	1	Beagle	C	0,04	182	14540	114	14	89	2	0	0
235	5	1	PON	C	0,03	53	7200	91	11	72	0	0	0
236	5	2	Golden Retriever	C	0,08	120	13600	83	11	81	2	0	0
237	5	1	Labrador Retriever	C	0,02	95	10500	94	9	67	3	0	0
238	5	3	Pudel	C	0,08	80	11630		7	67	1	0	0
239	5	1	Cocker Spaniel	C	0,07	189	12170		11	56	1	0	0
240	5	2	Mix	C	0,08	138	7080	112	13	84	1	0	0
241	5	2	Schnauzer	C	0,02	59			12	76	3	0	0
242	5	3	Cairn Terrier	C	0,04	115	11480	98	11	75	2	0	0
243	5	2	Labrador Retriever	C	0,07	104	11800	95	13	93	0	0	0
244	5	3	Labrador Retriever	C	0,08	408	12800	102	13	95	2	0	1
245	5	3	Jack Russel Terrier	C	0,08	68	13700	94	15	75	3	0	0
246	5	1	Mix	C	0,03	151	10300	71	13	52	1	0	0
247	5	1	Belgischer Schäferhund	C	0,01	57	11010	96	10	61	2	0	0
248	5	3	Schnauzer	C	0,19	189	15600	95	21	90	11	0	0
249	5	1	Siberian Husky	C	0,06	123	15300		14	67	3	0	0
250	5	2	Labrador Retriever	C	0,09	242	6700		11	64	0	0	0
251	5	2	Labrador Retriever	C	0,07	152	8300	81	11	66	0	0	0
252	5	2	Alpine Dachsbracke	C	0,08	184	15100	103	10	69	0	0	2
253	5	3	Schnauzer	C	0,1	153	13900	94	66	73	8	0	0
254	5	3	Bull Terrier	C	0,22	201	12100	111	25	61	0	0	2
255	5	1	Mops	C	0,05	35	17600	93	9	66	0	0	0
256	5	2	Golden Retriever	C	0,29	122	9100	109	13	83	0	0	2
257	5	3	Golden Retriever	C	0,2	78			15	70	2	0	0
258	5	2	Mix	C	0,09	85			13	71	1	0	0
259	5	2	Pyrenäenberg Schäferhund	C	0,05	52	9120	105	9	82	1	0	0
260	5	2	portugiesischer Hutehund	C			8590	101	10	74	4	0	0
261	5	2	Belgischer Schäferhund	C	0,09	109	10110	110	10	74	3	0	2
262	5	3	Mix	C	0,07	45	7860	100	14	75	0	0	0
263	5	2	Golden Retriever	C	0,1				14	71	0	0	0
264	5	3	Jack Russel Terrier	C	0,2	190			13	82	1	0	0
265	5	3	Weimaraner	C	0,16	120			15	66	2	0	1
266	5	2	Yorkshire Terrier	C	0,17	107	8900		18	67	9	1	0
267	5	2	Mix	C	0,17		3200		11	60	0	0	0
268	5	3	Mix	C	0,1	215	10500	109	14	85	1	0	0

Patient	Diagnose	Alter	Rasse	Konsultation	IgA CSF µg/mL	IgA Serum µg/mL	Leukozyten Blut	Glucose Blut mg/dl	Protein CSF mg/dl	Glucose CSF mg/dl	Zeitzahl-Klassen CSF	Zeitdifferenzierung CSF	Vorbehandlung
269	5	2	Deutscher Schäferhund	C			9470		15	71	2	0	2
270	5	1	Mops	C	0,04	79	14260		11	56	0	0	0
271	5	3	Beagle	C	0,1	114	7580	101	18	78	0	0	0
272	5	0	Bordeauxdogge	C	0,01	119	6620		9	82	2	0	0
273	5	2	Border Collie	C	0,04	100			9	65	3	0	0
274	5	2	Mix	C	0,05	66			12	84	0	0	0
275	5	2	Schnauzer	C	1	221	7970	105	20	66	6	0	0
276	5	2	Pudelpointer	C	0,01	62	23460	105	9	68	0	0	1
277	5	2	Labrador Retriever	C	0,1	680	7400	84	14	63	1	0	0
278	5	3	Deutsch Kurzhaar	C	0,2	236	9700	97	28	66	2	0	0
279	5	2	Dogge antik	C	0,1	64	13540	90	15	71	1	0	0
280	5	1	Jack Russel Terrier	C	0,06	71	12020	111	12	60	2	0	0
281	5	2	Border Terrier	C					14	77	1	0	0
282	5	2	Golden Retriever	C					14	67	3	0	0
283	5	3	Mix	C	0,02	72	9660	79	14	78	14	0	0
284	5	3	Mix	C	0,05	65	6850	115	11	78	1	0	0
285	5	2	Rhodesian Ridgeback	C	0,01	65			11	75	1	0	0
286	5	0	Labrador Retriever	C	0,01	40			13	86	0	0	0
287	5	2	Rhodesian Ridgeback	C	0,09	49	7070	110	20	73	2	0	0
288	5	2	Mix	C	0,02	111	11280	99	9	77	1	0	0
289	5	2	Kleiner Münsterländer	C	0,03	128			10	68	2	0	0
290	5	3	Irish Setter	C	0,04	77	13040	95	10	80	0	0	0
291	5	2	Dachshund	C	0,05	376	7600		8	67	5	0	0
292	5	1	Australian Shepherd	C	0,03	76	17980	88	13	64	2	0	0
293	5	2	Mix	C	0,1	60	10270		9	67	2	0	0
294	5	2	Mix	C	0,02	93	9870	94	12	86	2	0	0
295	5	2	Golden Retriever	C	0,07	96			14	71	0	0	0
296	5	2	Mix	C	0,02	111	11280	99	9	77	1	0	0
297	5	2	Australian Shepherd	C	0,04	124			14	80	2	0	0
297	5			K			6980	86	27	65	15		
297	5			K			12470		13	62	2		
298	5	3	Deutscher Schäferhund	C	0,3	136	8230	84	14	63	0	0	0
299	5	2	Mops	C			10300	105	21	70	2	0	0
300	5	3	Australian Shepherd	C	0,1	296	6260		20	74	0	0	2
301	5	0	Mix	C	0,07	94	13500	115	11	60	4	0	0

Patient	Diagnose	Alter	Rasse	Konsultation	IgA CSF µg/mL	IgA Serum µg/mL	Leukozyten Blut	Glucose Blut mg/dl	Protein CSF mg/dl	Glucose CSF mg/dl	Zellzahl-Klassen CSF	Zelldiffere- nzierung CSF	Vorbehand- lung
302	5	2	Australian Shepherd	C	0,03	83	6270	100	12	79	0	0	0
303	5	1	Beagle	C	0,01	101	10520	108	14	77	1	0	0
304	5	2	Labrador Retriever	C	0,03	127	7840	100	11	80	2	0	0
305	5	2	Englische Bulldogge	C	0,8	220			23	65	8	0	0
306	5	2	WHWT	C			10940	97	9	56	1	0	0
307	5	1	Labrador Retriever	C	0,1	110			11	69	0	0	0
308	5	1	Petit Basset Griffon	C	0,4	67	13610		15	67	1	0	1
309	5	2	Deutscher Jagd Terrier	C	0,09	121	9750	100	11	76	1	0	0
310	5	2	Deutsch Kurzhaar	C	0,03	237	11680		12	68	2	0	0
311	5	0	Siberian Husky	C			14030		10	70	0	0	0
312	5	1	Australian Shepherd	C			8960	106	11	61	3	0	0
313	5	2	Golden Retriever	C	0,04	83	5920	95	10	70	0	0	0
314	5	1	Jack Russel Terrier	C	0,06	74	14120	105	10	76	0	0	0
315	5	3	Border Collie	C			9670	86	22	65	1	0	2
316	6	2	Franz. Bulldogge	C	0,6	105	10820	105	39	74	247		0
317	6	1	Beagle	C	2	43	17300	98	38	58	1176		1
317	6			K	2	33	7100	99	26	81	15		
318	6	2	Mix	C	0,4	126	13500	102	28	74	4		2
319	6	3	Mix	C			9820	104	346	45	212	1	0
320	6	2	Boxer	C			32440	108	174	71	1408	2	0
321	6	2	Franz. Bulldogge	C			13210	119	122	79	5120	3	1
322	0	1	Beagle	C					10	81	0		0
322	0	1	Beagle	C					15	94	4		0
322	0	1	Beagle	C					18	86	8		0
322	0	1	Beagle	C					6	92	1		0
322	0	1	Beagle	C					10	90	5		0
323	0	0	Beagle	C					11	74	1		0
324	0	0	Beagle	C					7	98	2		0
324	0	0	Beagle	C					11	86	2		0
324	0	0	Beagle	C					6	85	1		0
324	0	0	Beagle	C					5	106	0		0
324	0	0	Beagle	C					6	107	0		0
325	0	1	Beagle	C					9	72	1		0
325	0	1	Beagle	C					11	75	1		0
325	0	1	Beagle	C					10	80	0		0
325	0	1	Beagle	C					19	79	4		0

Patient	Diagnose	Alter	Rasse	Konsultation	IgA CSF µg/mL	IgA Serum µg/mL	Leukozyten Blut	Glucose Blut mg/dl	Protein CSF mg/dl	Glucose CSF mg/dl	Zellzahl-Klassen CSF	Zelldifferenzierung CSF	Vorbehandlung
325	0	1	Beagle	C					11	77	0		0
325	0	1	Beagle	C					12	78	0		0
326	0	1	Beagle	C					9	79	0		0
326	0	1	Beagle	C					9	73	2		0
326	0	1	Beagle	C					9	74	3		0
326	0	1	Beagle	C					25	74	1		0
326	0	1	Beagle	C					11	78	1		0
326	0	1	Beagle	C					10	76	1		0
327	0	1	Beagle	C					9	84	1		0
327	0	1	Beagle	C					8	82	1		0
327	0	1	Beagle	C					9	79	1		0
327	0	1	Beagle	C					9	76	2		0
327	0	1	Beagle	C					8	82	0		0
327	0	1	Beagle	C					10	79	2		0
328	0	0	Beagle	C					10	79	12		0
328	0	0	Beagle	C					10	80	0		0
328	0	0	Beagle	C					9	86	0		0
328	0	0	Beagle	C					9	82	0		0

Erläuterung der Kodierung:

<b>Diagnose</b>		<b>Zellzahl-Klassen CSF</b>	
1	SRMA	1	<8 Zellen
2	ME	2	8-50 Zellen
3	IVDD	3	51-300 Zellen
4	N	4	301-1000 Zellen
5	IE	5	>1000 Zellen
6	BM		
0	Gesunde Hunde	<b>Zelldifferenzierung</b>	
		0	<20 % Neutrophile
<b>Konsultation</b>		1	20-60% Neutrophile
C	Erstuntersuchung	2	60-80% Neutrophile
K	Kontrolle	3	>80% Neutrophile
R	Rückfall		
		<b>Alter</b>	
<b>Vorbehandlung</b>		0	<1
0	Glukokortikosteroide nein	1	1-2 Jahre
1	Glukokortikosteroide ja	2	2-5 Jahre
2	unbekannt	3	>5 Jahre

Tabelle 2: Laborergebnisse Patienten Kapitel 2

Hund	Alter in monaten	Konsultation	IgA CSF	IgA Serum	Leukozytenzahl / $\mu$ l Blut	Glukose CSF mg/dL	Protein CSF mg/dL	CSF Zellzahl/ 3 $\mu$ l Liquor	CSF Differenzierung (prozentualer Anteil neutrophile)
<b>Rüde 1</b>	<b>13m</b>	<b>Erstvorstellung (lumbale Punktion)</b>	<b>4</b>	<b>498,6</b>	<b>75000</b>	<b>51</b>	<b>geronnen</b>	<b>408</b>	<b>29 %</b>
		Kontrolle 1			36900	68			
		Kontrolle 2				68	18	2	0
		Kontrolle 3				58	9	1	0
		Kontrolle 4				65	7	0	0
<b>Hündin 1</b>	<b>9m</b>	<b>Erstvorstellung</b>	<b>59,9</b>	<b>1470</b>	<b>43200</b>	<b>blutig</b>	<b>blutig</b>	<b>5000</b>	<b>60-80%</b>
		Kontrolle 1			13300	80	13	3	0
		Kontrolle 2			7100	81	16	2	0
<b>Hündin 2</b>	<b>18m</b>	<b>Erstvorstellung</b>			<b>25700</b>	<b>64</b>	<b>41</b>	<b>420</b>	<b>100%</b>
		Kontrolle 1				68	15	1	0
		Rezidiv			25300				
		Kontrolle 2	0,78	78	15900	67	14	7	0
<b>Mutter</b>	<b>34m</b>	<b>Erstvorstellung</b>	<b>0,14</b>	<b>33,1</b>	<b>15100</b>	<b>73</b>	<b>18</b>	<b>3</b>	<b>0</b>

(Referenzwerte: Leukozytenzahl im Blut  $6,0-12,0 \times 10^3/\mu$ l; Zellzahl CSF  $< 8$  Zellen/  $3 \mu$ l; Proteingehalt CSF  $< 25$  mg/dL; IgA Serum  $< 100 \mu$ g/mL; IgA CSF  $< 0,2 \mu$ g/mL (Tipold et al. 1994))



## 11 Danksagung

Mein besonderer und herzlicher Dank gilt Frau Prof. Dr. Tipold. Sie hat mir nicht nur ein sehr interessantes Thema überlassen, sondern es mir auch ermöglicht, die Dissertation gleichzeitig mit meiner praktischen Tätigkeit anzufertigen. Ihre ständige Offenheit für anregende Diskussionen und ihre freundliche Unterstützung haben die Fertigstellung der Arbeit sehr erleichtert.

Von Herzen danke ich Arianna Maiolini für ihre Einführung in die Welt der SRMA, ihre vielen Ratschläge angefangen beim Sammeln der Daten über die Auswertung bis zum Korrekturlesen.

Herrn Prof. Nolte danke ich für die Möglichkeit, diese Arbeit in der Klinik für Kleintiere der Tierärztlichen Hochschule Hannover durchführen zu dürfen.

Allen Mitarbeitern der neurologischen Abteilung danke ich für ihre freundliche Aufnahme, die gute Zusammenarbeit und die schönen gemeinsamen Erlebnisse.

Anne Rollmann und Sonja Möller möchte ich herzlich für die nette Zeit im Doktorandenzimmer danken.

Meinen Eltern sowie meinen Geschwistern Laurenz und Jan bin ich sehr dankbar für ihre Unterstützung und ihre unermüdlichen Aufmunterungen, sowohl während des Studiums als auch bei der Anfertigung der Doktorarbeit. Mein Bruder Jan hat mir vor allem zum Ende der Doktorarbeitszeit mit vielen guten Ratschlägen sehr geholfen.

Stefan, von ganzem Herzen danke ich Dir nicht nur für Deine Hilfe beim Formatieren und bei allen Schwierigkeiten mit der Textverarbeitung, sondern vor allem für Deine Ruhe und Geduld, mit der Du mich während des Studiums und der Doktorarbeit begleitet hast!