

Aus dem Department für Kleintiere und Pferde
der Veterinärmedizinischen Universität Wien

Universitätsklinik für Kleintiere, Abteilung Interne Medizin Kleintiere
(Leiter: Univ.-Prof. Dr.med.vet. Iwan Burgener, Dipl. ECVIM-CA, Dipl. ACVIM, PhD)

**Retrospektive Evaluierung der diagnostischen Aussagekraft der CRP-Bestimmung
beim Hund**

Diplomarbeit

Veterinärmedizinische Universität Wien

vorgelegt von
Lena Kronsteiner

Wien, im Jänner 2024

Betreuer: Univ.-Prof. Dr.med.vet. Iwan Burgener, Dipl. ECVIM-CA, Dipl. ACVIM, PhD
Universitätsklinik für Kleintiere
Department für Kleintiere und Pferde
Veterinärmedizinische Universität Wien

Begutachterin: Univ.-Prof. Dr.med.vet. Jessika-Maximiliane Cavalleri, Dipl.ECEIM
Universitätsklinik für Pferde
Department für Kleintiere und Pferde
Veterinärmedizinische Universität Wien

Eigenständigkeitserklärung:

Die Autorin erklärt hiermit, dass keine anderen als die erwähnten Hilfsmittel und Literaturstellen einbezogen wurden, die entscheidenden Arbeiten selbst durchgeführt und alle zuarbeitend Tätigen mit ihrem Beitrag zur Arbeit angeführt wurden, die zur Beurteilung vorgelegte Diplomarbeit eigenständig verfasst wurde, sowie die Arbeit nicht an anderer Stelle eingereicht oder veröffentlicht wurde.

Abkürzungsverzeichnis

CRP C-Reaktives Protein

APP Akute Phase Protein

SIRS Systemic Inflammatory Response Syndrome

IMHA Immunmedierte Hämolytische Anämie

SRMA Steroid Responsive Meningitis Arteritis

Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Frage, ob anhand des C-reaktiven Proteins (CRP) zwischen verschiedenen Krankheitsätiologien unterschieden werden kann und ob es einen Zusammenhang zwischen dem CRP und bestimmten Veränderungen des weißen Blutbildes gibt. Zudem möchte sie einen Überblick über den aktuellen Forschungsstand bezüglich der diagnostischen Anwendbarkeit des CRP liefern. Dazu wurden retrospektiv alle erhöhten CRP-Messungen von Hunden, die im Jahr 2022 an der Veterinärmedizinischen Universität Wien durchgeführt wurden erhoben. Diese Patienten wurden anhand veränderter Parameter des weißen Blutbildes in die vier Kovariablen-Gruppen Leukopenie, Leukozytose, Neutrophilie und Linksverschiebung, sowie anhand der Vorstellungsursache in die ätiologischen Gruppen entzündlich, traumatisch, neoplastisch und degenerativ eingeteilt. Die Werte jeder Gruppe wurden mittels Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung überprüft und durch passende Streuungs- und Lageparameter beschrieben. Anhand des Pearson-Korrelationskoeffizienten wurde der Zusammenhang zwischen den CRP-Konzentrationen und der Kovariable einer Gruppe überprüft und die CRP-Konzentrationen der verschiedenen ätiologischen Gruppen wurden mit einem Kruskal-Wallis-Test verglichen. Die Untersuchungen ergaben, dass anhand der CRP-Konzentration kein Rückschluss auf die Ursache einer Erkrankung getroffen werden kann und eine erhöhte CRP-Konzentration mit moderater Wahrscheinlichkeit innerhalb von +/- 24 Stunden mit einer Leukopenie und mit geringgradiger Wahrscheinlichkeit mit einer Neutrophilie einhergeht. Außerdem konnte herausgefunden werden, dass anhand der CRP-Konzentration zwischen Patienten mit Linksverschiebung und Leukozytose, sowie zwischen Patienten mit Linksverschiebung und Neutrophilie unterschieden werden kann.

Abstract

The aim of this study was to find out if the c-reactive protein (CRP) allows a differentiation between the aetiologies of illnesses. Furthermore the author intended to find out if there is a connection between CRP and shifts in the leukogram as well giving an overview about the current state of research regarding the diagnostic value of CRP. Therefore all CRP values that have been measured in 2022 in dogs at the Veterinary University of Vienna have been evaluated retrospectively. The data has been divided into the four covariable-groups leukopenia, leucocytosis, neutrophilia and leftward shift and additionally into another four etiological-groups, named inflammation, trauma, neoplasia and degeneration. The CRP values of all groups have been tested on normal distribution using the Kolmogorov-Smirnov-test and have been described by matching location and distribution parameters. The connection between the CRP concentrations and the covariable values of each group has been tested using the Pearson correlation coefficient, whereas the CRP concentrations of the different etiological-groups have been compared with the Kruskal-Wallis- test. The analyses showed that the CRP concentration does not allow to differentiate between aetiologies and that elevated CRP values moderately correlate with leukopenia and poorly correlate with neutrophilia within +/-24 hours. In addition this research revealed, that CRP concentrations enable the differentiation between patients with leftward shift and leucocytosis, as well as leftward shift and neutrophilia.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Literaturübersicht	1
1.1.1 Allgemeines	1
1.1.2 Entzündung	2
1.1.3 Gastroenterologie	2
1.1.4 Onkologie	3
1.1.5 Gynäkologie	4
1.1.6 Neurologie	5
1.1.7 Respirationstrakt	5
1.1.8 Kardiologie	6
1.1.9 Orthopädie	6
1.1.10 Chirurgie	7
1.1.11 Dermatologie	7
1.1.12 Urologie	7
1.1.13 Endokrinologie	8
1.2 Fragestellungen	8
1.3 Hypothesen	8
2 Material und Methoden	9
2.1 Auswahl der Patienten	9
2.2 Signalement	9
2.3 Analytische Vorgehensweise und statistische Auswertung	10
3 Ergebnisse	11
3.1 Erhöhtes CRP gesamt	11
3.2 Erhöhtes CRP und seine Kovariablen	11
3.2.1 Leukopenie	11
3.2.2 Leukozytose	12
3.2.3 Neutrophilie	13
3.2.4 Linksverschiebung	14
3.2.5 Vergleich der Kovariablen-Gruppen	15
3.3 Erhöhtes CRP und ätiologische Gruppen	16

3.3.1	Entzündlich	16
3.3.2	Neoplastisch	16
3.3.3	Traumatisch	17
3.3.4	Degenerativ	18
3.3.5	Vergleich der ätiologischen Gruppen	18
4	Diskussion	19
4.1	Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse.....	19
4.2	Beschränkungen der Studie	20
4.3	Empfehlungen für weitere Forschung	21
5	Literaturverzeichnis	22

1. Einleitung

1.1 Literaturübersicht

1.1.1 Allgemeines

Das C-reaktive Protein gehört zur Gruppe der Akute-Phase-Proteine (APP), welche in Form von Plasmaproteinen zum unspezifischen Immunsystem zählen (1). Bei einer Akuten-Phase-Reaktion wird die Synthese von APP durch proinflammatorische Zytokine wie Interleukin-1, Interleukin-6 und Tumor-Nekrose-Faktor- α stimuliert (1). Mögliche Auslöser für eine Akute-Phase-Reaktion können Infektionen, Traumata, Neoplasien und Autoimmunerkrankungen sein (1, 2). Die Gruppe der Akute-Phase-Proteine wird in positive- und negative APP unterteilt, wobei positive APP bei einer Entzündungsreaktion ansteigen und negative APP absinken (2). Positive APP werden weiter in major APP, moderate APP und minor APP gegliedert (2). Major APP steigen bei einer Entzündungsreaktion innerhalb von 24-48 Stunden auf das 100 bis 1000-fache an, moderate- und minor APP steigen hingegen erst später und weniger stark an (2). Zu den major APP zählen beim Hund das C-reaktive Protein und das Serum-Amyloid-A, wobei das CRP davon derzeit am häufigsten in der Diagnostik verwendet wird, da es als sensitiver und besser erforscht gilt (1–3).

Zur Messung des CRP gibt es verschiedene Tests, wobei für canines CRP validierte Tests verwendet werden sollten, da der Einsatz von humanen CRP Assays beim Hund zu unzuverlässigen Ergebnissen führen kann (4). Außerdem kann das CRP je nach Fragestellung aus verschiedenen Probenmaterialien wie Plasma, Serum, Urin, aber auch Speichel gemessen werden, worauf in den folgenden Kapiteln noch genauer eingegangen wird. Die Messung aus Serum oder Plasma ist dabei die gebräuchlichste, wobei die Grenzwerte sich nach dem angewandten Testverfahren richten (2). Sowohl geschlechts- als auch altersbedingte Unterschiede in der CRP-Konzentration sind bei Hunden derzeit nicht bekannt (5).

Zur besseren Übersicht werden die nachfolgenden Kapiteln organzentriert gegliedert. Es ist jedoch zu bedenken, dass das CRP ein allgemeiner Entzündungsmarker ist und

die Beteiligung eines bestimmten Organes am Krankheitsgeschehen nur in Kombination mit anderen Parametern festgestellt werden kann (2).

1.1.2 Entzündung

Es wurden bereits mehrere Untersuchungen zu den Einsatzmöglichkeiten des CRP beim Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS), Sepsis und Immunhämolytischer Anämie (IMHA) durchgeführt. Die Studien kommen zum Ergebnis, dass das CRP sowohl bei Tieren mit systemischer als auch lokaler Entzündungsreaktion erhöht ist, wobei der Anstieg bei lokalen Entzündungen geringer ausfällt (6). Bei SIRS- und Sepsispatienten eignet sich das CRP als Monitoring und Prognoseparameter, jedoch nicht zur Diagnostik der Grunderkrankung (6–8). Dahingegen ist das CRP bei IMHA-Patienten nicht zur Einschätzung der Entlassungswahrscheinlichkeit geeignet, aber kann zur Überwachung der Therapieansprache eingesetzt werden (10–12).

1.1.3 Gastroenterologie

Auf dem Gebiet der Gastroenterologie eignet sich das CRP weder als diagnostischer noch als prognostischer Faktor bei Hunden mit Hepatopathien (13). Im Falle von rupturierten Gallenblasenmucocelen hingegen kann das CRP als nützlicher Begleitparameter in der Diagnostik dienen (14). Bei Patienten mit Akutem Hämorrhagischen Diarrhoe-Syndrom kann das CRP zwar keine Aussage über die Prognose treffen, dennoch kann es bei diesen Patienten erfolgreich in der Therapieverlaufskontrolle angewendet werden (15). Dahingegen scheint das CRP bei Akutem Abdomen Syndrom eine prognostische Aussagekraft zu haben, insofern das CRP im Verlauf beurteilt wird (16). Für Gastritis-Patienten hingegen konnte bislang noch kein klinischer Nutzen durch das CRP entdeckt werden (17, 18). Das CRP korreliert bei Hunden mit Inflammatory Bowel Syndrome jedoch mit einem Canine-Inflammatory-Bowel-Disease-Aktivitäts-Index von fünf und höher und eignet sich bei diesen Patienten zur Therapieerfolgskontrolle (19). Auch der prognostische Mehrwert des CRP bei Parvovirose-Patienten ist noch umstritten, jedoch eignet sich das CRP

bei diesen Tieren als Therapieverlaufs und -anpassungskriterium (20, 21). In Bezug auf Patienten mit akuter Pankreatitis zeigt sich das CRP zur Überwachung von hospitalisierten Patienten als nützlich, wobei es täglich gemessen werden sollte (22, 23). Eine Korrelation mit dem Schweregrad der akuten Pankreatitiis besteht jedoch nicht und die Zusammenhänge zwischen dem CRP und der caninen Pankreaslipase sind noch nicht eindeutig (23–25).

1.1.4 Onkologie

Auf dem Gebiet der Onkologie widmen sich die meisten Publikationen den Zusammenhängen zwischen dem CRP und Lymphomen, jedoch auch Mastzelltumore, Mammatumore, ösophageale Umfangsvermehrungen und Zirkumanaldrüsentumore wurden bereits untersucht. Werden alle Neoplasiearten gemeinsam betrachtet, so zeigt das CRP erhöhte Werte bei malignen und hämatogenen Neoplasien, eine Unterscheidung der Tumorart anhand der CRP-Konzentration ist jedoch nicht möglich. (26, 27).

Des Weiteren erweist sich das CRP bei Lymphompatienten zur Abschätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit und zur Remissionsüberwachung als nützlich (28, 29). Sowohl zur Detektion von Rückfällen als auch für das Tumor-Staging scheint das CRP bei Lymphompatienten jedoch ungeeignet zu sein, wobei Patienten mit schwerwiegenden lymphatischen Neoplasien in höheren Staging-Graden tendenziell auch höhere CRP-Konzentrationen aufweisen (30, 29, 31, 32).

Die diagnostische Anwendbarkeit des CRP im Zusammenhang mit Mammatumoren ist bislang noch umstritten. Sowohl bezüglich der Unterscheidung zwischen malignen und benignen Mammatumoren als auch der Größenbestimmung und der Detektion von Metastasen anhand des CRP gibt es unterschiedliche Forschungsergebnisse (33–35). Ulzerierende Mammatumore hingegen gehen in allen genannten Publikationen mit einem erhöhten CRP-Wert einher (33–35).

Das CRP ist zudem bei Patienten mit Mastzelltumoren oder Sarkomen erhöht, ein Zusammenhang mit dem Tumorgrad besteht jedoch nicht (36). Auch

Zirkumanaldrüsentumore gehen unabhängig von ihrer Malignität mit erhöhten CRP-Konzentrationen einher, wobei sich das CRP in benignen Fällen zur Überwachung der Therapieansprache eignet (37). Bei ösophagealen Umfangsvermehrungen als Folge einer Spiroceroose hingegen eignet sich das CRP nicht für Kontrolluntersuchungen (38).

1.1.5 Gynäkologie

Zur Überwachung von trächtigen Hündinnen und zur Diagnose von embryonalen oder fetalen Verlusten ist die Anwendbarkeit von CRP noch unklar (5, 39). Auch als alleiniger Parameter zur Bestimmung des Geburtszeitpunktes ist das CRP ungeeignet (40). Außerdem ist die CRP-Konzentration bei erstgebärenden Hündinnen höher als bei mehrfachgebärenden und bei Hündinnen mit vier oder mehr Welpen wiederum höher als bei denen, die kleinere Würfe haben (40).

In Bezug auf Mastitis ist das CRP sowohl bei klinischen als auch subklinischen Mastitiden in der Milch und im Serum signifikant erhöht, wobei keine Unterscheidung dieser beiden Erkrankungsformen anhand des CRP-Wertes möglich ist (41).

Das CRP eignet sich außerdem dazu den Verdacht auf eine Pyometra weiter zu erhärten, wobei zwar keine Unterscheidung zwischen offener und geschlossener Pyometra jedoch zwischen Pyometra und zystischer Endometriumshyperplasie bzw. Mukometra möglich ist (42–44). Des Weiteren spiegelt das CRP bei diesen Patienten die Intensität des Entzündungsprozesses wieder, korreliert jedoch nicht mit dem Ergebnis der Blutkultur (43, 9).

Bei Hündinnen mit Pyometra führt eine Ovariohysterektomie außerdem zu einem signifikanten Abfall des CRP in Bezug auf die präoperative Messung, wohingegen gesunde Patienten, die einer Ovariohysterektomie, Ovariectomie oder Orchiectomie unterzogen wurden postoperativ 24–48h lang erhöhte CRP-Konzentrationen aufweisen (74–78).

1.1.6 Neurologie

Im Bereich der Neurologie ist das CRP weder als prognostischer noch als Therapieerfolgs-Parameter bei akuten Bandscheibenvorfällen geeignet (45). Auch bei Rückenmarkstraumata konnte das CRP/Kreatinin-Verhältnis im Urin keinen Hinweis auf das bestehen von Miktionsbeschwerden liefern und hatte keine prognostische Aussagekraft bezüglich der Rückkehr der Miktionsfähigkeit (46). Das im Liquor gemessene CRP eignet sich jedoch zur Abschätzung der Intensität eines Rückenmarktraumas, so wie das im Serum gemessene CRP die Differenzierung zwischen Steroid-reponsiver Meningitis-Arteritis (SRMA) und anderen neurologischen Erkrankungen ermöglicht (47, 48). Ob das CRP im Serum von SRMA-Patienten eine Aussage über die Rückfalls-Wahrscheinlichkeit zulässt ist bisher noch nicht final geklärt. Zur Therapieerfolgskontrolle scheint das CRP bei diesen Patienten jedoch geeignet zu sein (48, 49). Als alleiniger Biomarker zur Differenzierung zwischen SRMA und immunmediierter Polyarthritis ist das CRP hingegen ungeeignet (50).

1.1.7 Respirationstrakt

Den Respirationstrakt betreffend kann das CRP bei der Unterscheidung zwischen einer Infektion mit *Bordetella Bronchiseptica* und einer Aspirationsbronchopneumonie helfen, wobei anhand des CRP-Wertes weder die Dauer der klinischen Symptome, die Präsenz von alveolären Läsionen, noch die Anzahl an beteiligten Lungenlappen abgeschätzt werden kann (51). Bei Pneumoniepatienten kann das CRP als Therapieerfolgssparameter eingesetzt werden und korreliert bei diesen Patienten sowohl mit den Röntgenbefunden als auch mit dem Thoracic Radiograph Severity Score (52). Auch zur Entscheidungsfindung, wann die antibiotische Therapie bei Aspirationspneumonien abgesetzt werden sollte, dient das CRP (53, 54). Eine Voraussage der Dauer des klinischen Aufenthaltes sowie der klinischen Symptome bei bakterieller Pneumonie ist anhand des CRP nicht möglich, es kann bei Patienten mit chronischer Bronchitis, eosinophiler Bronchopneumopathie oder caniner pulmonaler Fibrose allerdings Hinweise auf das Vorliegen einer Sekundärinfektion liefern (54, 55).

Nasale Erkrankungen können ebenfalls zu einem Anstieg des CRP-Wertes führen, wobei eine Unterscheidung der Ursache anhand des CRP nicht möglich ist (56). Auch im Zusammenhang mit dem Brachycephalen Obstruktiven Atemwegssyndrom besitzt das CRP keine diagnostische Aussagekraft und hängt nicht mit dem Schweregrad an respiratorischen Beschwerden zusammen (57, 58).

1.1.8 Kardiologie

Auf dem Gebiet der Kardiologie wurden sowohl die Zusammenhänge des CRP mit Mitralklappenerkrankungen als auch mit Pulmonalstenose erforscht. Dabei zeigt sich das CRP in der Diagnostik von kardiologischen Erkrankungen ungeeignet, da es weder einen klinischen Marker für die myxomatöse Mitralklappenerkrankung darstellt, noch mit den ACVIM-Gruppen oder mit dem Schema des International Small Animal Cardiac Health Council korreliert (59–61). Grundsätzlich zeigen Patienten im dekompenzierten Herzversagen unterschiedlicher Genese jedoch signifikant höhere CRP Konzentrationen, wobei kein signifikanter Zusammenhang mit der Herzgeräuschintensität besteht (62).

1.1.9 Orthopädie

Auf dem Gebiet der Orthopädie wurde das CRP bereits im Zusammenhang mit Osteoarthritis, Diskospondylitis und der immunmedierten rheumatischen Erkrankung untersucht. Dabei war das CRP in der Diagnostik von Osteoarthritis nicht hilfreich und wurde zur Unterscheidung von septischen Arthritiden je nach Studie unterschiedlich eingestuft (63, 64). Die prognostische Aussagekraft von CRP in Bezug auf Diskospondylitis ist zwar beschränkt, dennoch kann dieser Parameter in der Therapieverlaufskontrolle von Nutzen sein und auch bei Tieren mit immunmediierter rheumatischer Erkrankung besteht ein Zusammenhang zwischen antinukleären Antikörpern und höheren CRP-Konzentrationen (65–67).

1.1.10 Chirurgie

In Bezug auf chirurgische Stimuli kann das CRP nach einer Tibia Plateau Leveling Osteotomy zur Detektion einer Begleitinfektion dienen (68). Des Weiteren korreliert die CRP-Konzentration mit der Stärke des chirurgischen Stimulus, was eine qualitative Beurteilung der Entzündungsreaktion ermöglicht, sowie der Erfahrung des Chirurgen (69, 70). Auch zur Detektion von periprothetischen Gelenksinfektionen eignet sich das CRP, wohingegen es bei Patienten mit Gastric Dilatation Volvulus keine Aussage über die Überlebens- oder Komplikationswahrscheinlichkeit des Tieres liefert (71–73).

1.1.11 Dermatologie

Das Fachgebiet der Dermatologie betreffend gibt es bereits Untersuchungen zur Anwendung des CRP bei Caniner Atopischer Dermatitis und bei Pemphigus Foliaceus. Dabei scheint sich das CRP vor allem zur Unterscheidung von Pemphigus Folliaceus und superfizieller Pyodermie sowie zur Einstufung des Pemphigus foliaceus extent severity index zu eignen (79). Zur Therapieverlaufskontrolle von Pemphigus Folliaceus Patienten und Tieren mit Caniner Atopischer Dermatitis ist das CRP jedoch nicht anwendbar und es besteht keine ausreichende Korrelation mit dem Canine Atopic Dermatitis Extension Severity Index 4 um mittels des CRP auf den Schweregrad der Erkrankung rückschließen zu können (79,80).

1.1.12 Urologie

Im Zusammenhang mit dem Harntrakt wurde das CRP bereits bei Zystitispatienten und Patienten mit Nephropathien untersucht. Das CRP erweist sich dabei besonders nützlich um bakterielle Zystitiden zu diagnostizieren und den Erfolg einer der antibiotischen Therapie zu kontrollieren (81). Außerdem steht das im Serum gemessene CRP im Zusammenhang mit einer reduzierten Plasma-Kreatinin-Clearance, einer erhöhten Kreatininkonzentration und einem erhöhten Urin-Protein-Kreatinin-Quotienten (82).

1.1.13 Endokrinologie

Auf dem Gebiet der Endokrinologie wurden bisher nur die Zusammenhänge zwischen dem CRP und Hyperadrenokortizismus erforscht. Dabei erwies sich das CRP als nützlich um bei diesen Patienten schwere entzündliche Begleiterkrankungen während der Therapie festzustellen. Zur Erfolgskontrolle unter der Therapie mit Trilostan war der Parameter jedoch ungeeignet (83, 84).

1.2 Fragestellungen

Aus der vorangegangenen Literaturübersicht ergeben sich unterschiedliche potentielle Forschungsfragen. Im Folgenden soll jedoch auf die folgenden Fragestellungen eingegangen werden:

- F1: Ist eine Unterscheidung verschiedener ätiologischer Gruppen anhand der CRP-Konzentration möglich?
- F2: Besteht ein Zusammenhang zwischen einer erhöhten CRP-Konzentration und einer Leukopenie, Leukozytose, Neutrophilie oder Linksverschiebung?
- F3: Ist anhand der CRP-Konzentration ein Rückschluss auf veränderte Covariablen möglich?

1.3 Hypothesen

Die dazugehörigen Forschungshypothesen lauten wie folgt:

- H1: Eine Unterscheidung verschiedener ätiologischer Gruppen anhand der CRP-Konzentration ist nicht möglich.
- H2: Es besteht ein Zusammenhang zwischen einer erhöhten CRP-Konzentration und einer Leukopenie, Leukozytose, Neutrophilie oder Linksverschiebung.
- H3: Anhand der CRP-Konzentration ist kein Rückschluss auf veränderte Covariablen möglich.

2 Material und Methoden

2.1 Auswahl der Patienten

Für die folgende statistische Analyse werden retrospektiv alle im Jahr 2022 erhobenen CRP-Messungen von Hunden herangezogen, die an der Kleintierklinik der Veterinärmedizinischen Universität Wien durchgeführt wurden. In diesem Zeitraum wurden insgesamt 1767 dokumentierte CRP-Werte gemessen, wovon 695 Messungen eine erhöhte CRP-Konzentration nachweisen konnten (>35 mg/l). Da für viele Patienten aufgrund von Kontrolluntersuchungen oder mehrfacher Vorstellung mehrere Messwerte vorliegen wird bei jedem Patienten nur die erste erhöhte Messung in die weitere Auswertung inkludiert. Nach dieser Bereinigung der Daten umfasst der Datensatz noch 470 Hunde, wobei vier Tiere aufgrund von unvollständigen Angaben ausgeschlossen werden müssen. Die verbleibenden 466 Patienten werden für die weitere Analyse herangezogen.

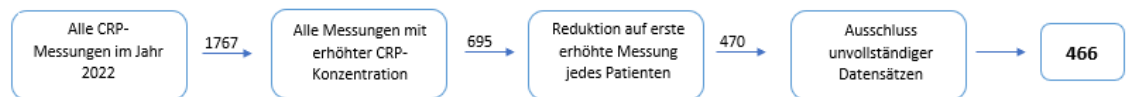


Abb. 1 Flowchart zur Veranschaulichung der Selektion des Datensatzes

2.2 Signalement

Der verbleibende Datensatz umfasst in absteigender Reihenfolge Rassen der folgenden Gruppen: Mischlinge ($n = 110$), Gesellschafts- und Begleithunde ($n = 81$), Apportier-, Stöber-, und Wasserhunde ($n = 42$), Hüte- und Treibhunde ($n = 40$), Terrier ($n = 40$), Pinscher, Schnauzer, Molossoide und schweizer Sennenhunde ($n = 37$), Sonstige Hunde ($n = 36$), Spitze und Hunde vom Urtyp ($n = 23$), Vorstehhunde ($n = 22$), Lauf- und Schweißhunde ($n = 14$), Dachshunde ($n = 12$), Windhunde ($n = 9$).

Von diesen Hunden sind 133 Tiere männlich, 87 männlich kastriert, 102 weiblich und 144 weiblich kastriert, wobei das mediane Alter aller Patienten 7,9 Jahre beträgt mit einer Range von 0,17 bis 16,79 Jahre.

2.3 Analytische Vorgehensweise und statistische Auswertung

Die verbliebenen 466 Patienten werden anschließend auf Grund von veränderten Werten des weißen Blutbildes +/- 24h vom erhöht gemessenen CRP-Wert in die folgenden Gruppen eingeteilt: Leukopenie, Leukozytose, Neutrophilie und Linksverschiebung. Mittels Kolmogorov-Smirnov-Test und Quantile-Quantile-Plots werden die verschiedenen Datensätze rechnerisch und graphisch auf Normalverteilung überprüft. Normalverteilte Datensätze werden anschließend mittels Mittelwert und Standardabweichung beschrieben, während für nicht normalverteilte Datensätze Median und Range angegeben werden. Zusätzlich werden alle Datensätze prozentuell ausgewertet und mittels Box and Whisker Diagramm grafisch dargestellt. Der Zusammenhang zwischen den CRP-Konzentrationen und der Kovariable einer Gruppe wird mit dem Pearson-Korrelationskoeffizienten berechnet und auf Signifikanz überprüft.

Aufgrund des retrospektiven Charakters dieser Analyse und der häufigen Komplexität der verschiedenen Krankheitsgeschichten, ist eine Kategorisierung der Patienten mit erhöhten CRP-Werten nach Krankheiten schwierig. Daher müssen 180 Patienten aufgrund von fehlender oder uneindeutiger Diagnose ausgeschlossen werden. Die verbleibenden 286 Patienten werden anhand der Ätiologie der Beschwerden kategorisiert, welche zur Vorstellung des Patienten geführt haben. Dabei erfolgt die Einteilung in entzündliche, neoplastische, traumatische und degenerative Erkrankungen. Anschließend werden die verschiedenen Datensätze in gleicher Weise wie die Datensätze der Covariablen ausgewertet. Da der Datensatz der Entzündungs-Gruppe im Gegensatz zu den anderen drei Gruppen nicht normalverteilt ist und es sich um unabhängige Daten handelt wird zum Vergleich der CRP-Konzentrationen der verschiedenen ätiologischen Gruppen ein Kruskal-Wallis-Test mit einem Signifikanzniveau von 5 % durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Erhöhtes CRP gesamt

Die Daten der 466 Patienten mit erhöhtem CRP-Wert sind nicht normalverteilt ($p < 0,001$). Der Median beträgt 90,35 mg/l und die Range reicht von 35,5 bis 412,2 mg/l.

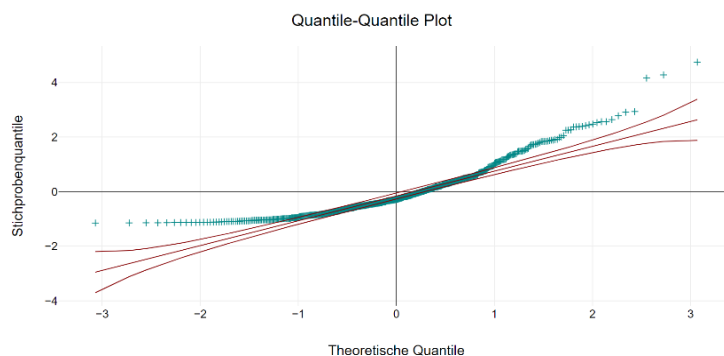


Abb. 2 Quantile-Quantile-Plot zur Veranschaulichung des nicht normalverteilten Datensatzes aller erhöhten CRP-Wert (türkisfarbene Kreuze = Einzelwerte des Datensatzes, rote Linien = Konfidenzintervall von 95 %)

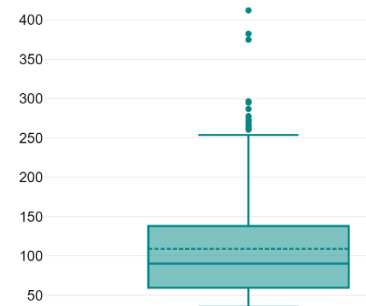


Abb. 3 Boxplot zur Darstellung der Lage- und Streumaße aller erhöhten CRP-Werte (Box = 25-75 %, volle Linie = Median, strichlierte Linie = Mittelwert, Whiskers = 5-95 %)

3.2 Erhöhtes CRP und seine Kovariablen

3.2.1 Leukopenie

Von den 466 Patienten mit erhöhter CRP-Konzentration zeigen 54 Hunde eine gleichzeitige Leukopenie (Grenzwert 6.000/ μ l), was einem Prozentsatz von 11,59 % entspricht. Die gemessenen CRP-Werte sind sowohl nach dem Komolgorov-Smirnov-Test ($p = 0,609$), als auch graphisch betrachtet normalverteilt, bei einem Mittelwert von 125,39 mg/l und einer Standardabweichung von 57,03 mg/l.

Die Leukozytenzahl zeigt einen Mittelwert von 3.776,11/ μ l und eine Standardabweichung von 1446,48/ μ l und stellt sich ebenfalls normalverteilt dar ($p = 0,483$). Des Weiteren besteht eine signifikante, moderate, negative Korrelation zwischen erhöhten CRP-Konzentrationen und dem Vorliegen einer Leukopenie ($r = -0,390$; $p = 0,004$).

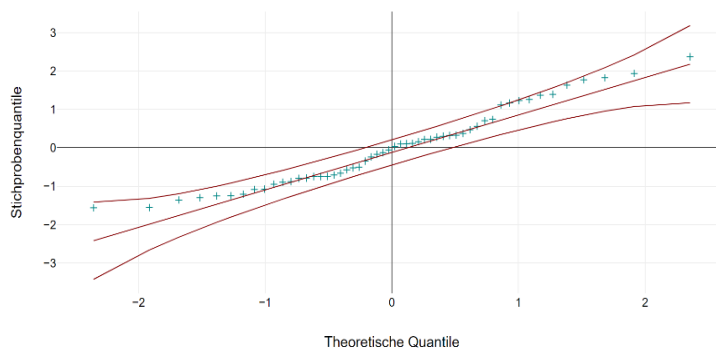


Abb. 4 Quantile-Quantile-Plot zur Veranschaulichung der normalverteilten CRP-Werte der Leukopenie-Gruppe (türkisfarbene Kreuze = Einzelwerte des Datensatzes, rote Linien = Konfidenzintervall von 95 %)

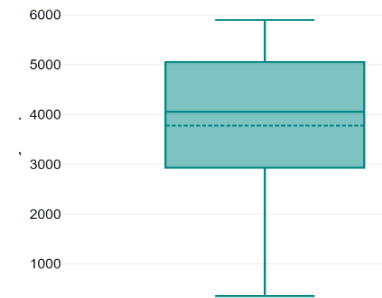


Abb. 5 Boxplot zur Darstellung der Lage- und Streumaße der Leukopenie-Gruppe (Box = 25-75 %, volle Linie = Median, strichlierte Linie = Mittelwert, Whiskers = 5-95 %)

3.2.2 Leukozytose

Eine Leukozytose (Grenzwert 15.000/ μ l) bei gleichzeitig erhöhter CRP-Konzentration zeigt sich bei 223 Patienten. Dies entspricht 47,85 % aller Patienten mit erhöhter CRP-Konzentration. Der genannte Datensatz zeigt sich nicht normalverteilt ($p = 0,001$), mit einem Median von 92,5 mg/l und einer Range von 35,7 bis 412,2 mg/l.

Auch die Leukozytenanzahl ist nicht normalverteilt ($p < 0,001$) mit einer Range von 15.030 bis 240.000/ μ l und einem Median von 20.970/ μ l. Zwischen erhöhten CRP-Konzentrationen und dem Vorliegen einer Leukozytose besteht eine geringe positive Korrelation, welche jedoch nicht statistisch signifikant ist ($r = 0,130$; $p = 0,055$).

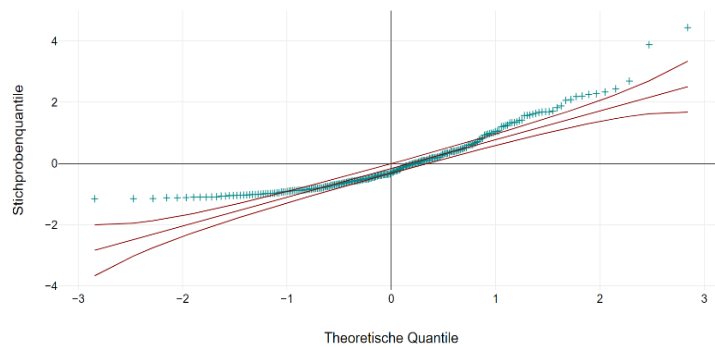


Abb. 6 Quantile-Quantile-Plot zur Veranschaulichung der normalverteilten CRP-Werte der Leukozytose-Gruppe (türkisfarbene Kreuze = Einzelwerte des Datensatzes, rote Linien = Konfidenzintervall von 95 %)

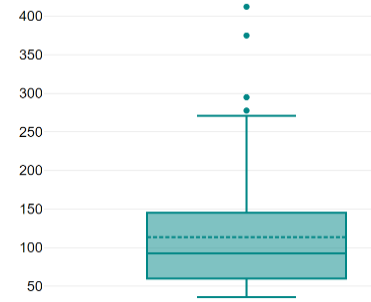


Abb. 7 Boxplot zur Darstellung der Lage- und Streumaße der Leukozytose-Gruppe (Box = 25-75 %, volle Linie = Median, strichlierte Linie = Mittelwert, Whiskers = 5-95 %)

3.2.3 Neutrophilie

Sowohl eine Neutrophilie (Grenzwert 11.250/ μ l), als auch eine erhöhte CRP-Konzentration weisen 286 Hunde auf, was einem Prozentsatz von 61,37 % entspricht. Die CRP-Konzentrationen dieser Gruppe sind nicht normalverteilt ($p = 0,001$), wobei der Median bei 93,85 mg/l liegt und die Range von 35,7 bis 412,2 mg/l reicht.

Die Anzahl an segmentkernigen neutrophilen Granulozyten reicht von 11.297 bis 75.780/ μ l, mit einem Median von 16.836/ μ l. Dieser Datensatz zeigt sich nicht normalverteilt ($p < 0,001$), wobei es eine signifikante, geringe, positive Korrelation zwischen einer erhöhten CRP-Konzentration und dem Vorliegen einer Neutrophilie gibt ($r = 0,140$; $p = 0,022$).

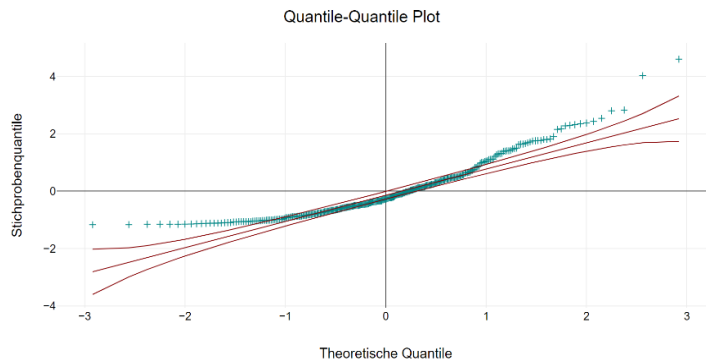


Abb. 8 Quantile-Quantile-Plot zur Veranschaulichung der normalverteilten CRP-Werte der Neutrophilie-Gruppe (türkisfarbene Kreuze = Einzelwerte des Datensatzes, rote Linien = Konfidenzintervall von 95 %)

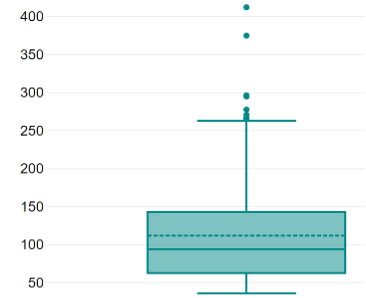


Abb. 9 Boxplot zur Darstellung der Lage- und Streumaße der Neutrophilie-Gruppe (Box = 25-75 %, volle Linie = Median, strichlierte Linie = Mittelwert, Whiskers = 5-95 %)

3.2.4 Linksverschiebung

Einundsiebzig Patienten zeigen gleichzeitig eine Erhöhung des CRP-Wertes sowie eine Linksverschiebung (Grenzwert 500/ μ l), was einen Anteil von 15,24 % darstellt. Der Mittelwert beträgt 139,82 mg/l bei einer Standardabweichung von 70,79 mg/l, wobei der Datensatz normalverteilt ist ($p = 0,097$).

Der Datensatz der stabkernigen neutrophilen Granulozyten ist nicht normalverteilt ($p < 0,001$). Die Range reicht von 505 bis 17.958/ μ l mit einem Median von 1.440/ μ l, wobei keine signifikante Korrelation zwischen erhöhten CRP-Konzentrationen und dem Vorliegen einer Linksverschiebung besteht ($r = -0,080$; $p = 0,482$).

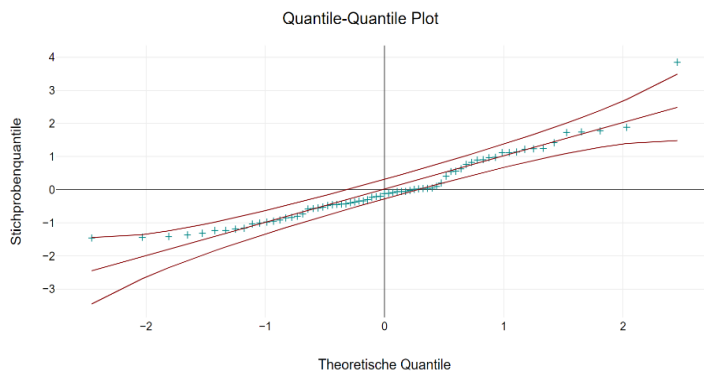


Abb. 10 Quantile-Quantile-Plot zur Veranschaulichung der normalverteilten CRP-Werte der Linksverschiebungsgruppe (türkisfarbene Kreuze = Einzelwerte des Datensatzes, rote Linien = Konfidenzintervall von 95 %)

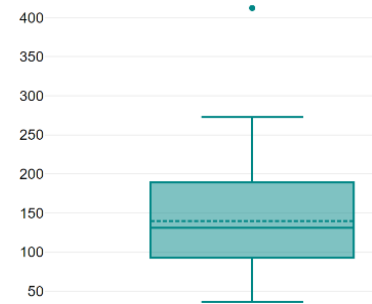


Abb. 11 Boxplot zur Darstellung der Lage- und Streumaße der Linksverschiebungsgruppe (Box = 25-75 %, volle Linie = Median, strichlierte Linie = Mittelwert, Whiskers = 5-95 %)

3.2.5 Vergleich der Covariablen-Gruppen

Der Kruskal-Wallis-Test ergibt, dass ein signifikanter Unterschied zwischen den CRP-Werten der vier Gruppen nachgewiesen werden kann ($p = 0,002$). Der anschließende Dunn-Bonferroni-Test zeigt zudem, dass sich die Linksverschiebungsgruppe signifikant von der Leukozytosegruppe und von der Neutrophiliegruppe unterscheidet. Die Minimal- und Maximalwerte, sowie der Median der verschiedenen Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant ($p = 0,392$ für alle drei Vergleiche).

Tab. 1 Tabelle zur vergleichenden Übersicht der Ergebnisse der Covariablen-Gruppen (Definition = Grenzwert, n = Gesamtanzahl, % = Prozentanteil von allen erhöhten CRP-Messungen, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, M = Median, R = Range, r = Korrelationskoeffizient, p = Signifikanz der

	Definition (μl)	n	%	MW (mg/l)	SD (mg/l)	M (mg/l)	R (mg/l)	r	p
Leukopenie	<6.000	54	11,59	125,39	57,03		36,4-260,6	-0,390	0,004
Leukozytose	>15.000	223	47,85			92,5	35,7-412,2	0,130	0,055
Neutrophilie	>11.250	286	61,37			93,85	35,7-412,2	0,140	0,022
Linksverschieb.	<500	71	15,24	139,82	70,79		36,5-412,2	-0,080	0,482

3.3 Erhöhtes CRP und ätiologische Gruppen

3.3.1 Entzündlich

Von den 286 Patienten können 194 der entzündlichen Gruppe zugeordnet werden, was 67,83 % entspricht. Die CRP-Werte dieser Gruppe sind nicht normalverteilt ($p = 0,009$). Der Median liegt bei 101 mg/l mit einer Range von 35,5 bis 374,9 mg/l.

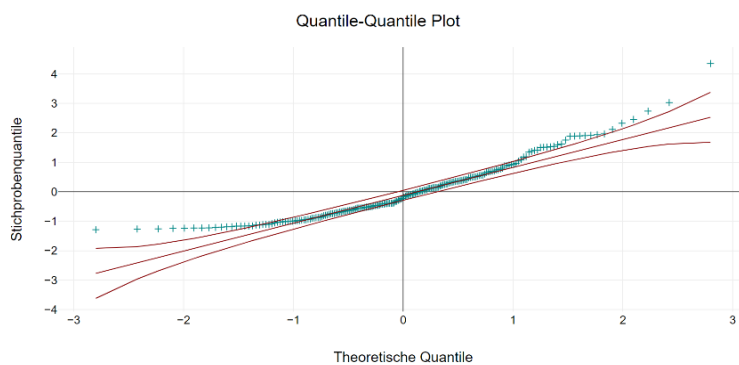


Abb. 12 Quantile-Quantile-Plot zur Veranschaulichung der normalverteilten CRP-Werte der Entzündungsgruppe (türkisfarbene Kreuze = Einzelwerte des Datensatzes, rote Linien = Konfidenzintervall von 95 %)

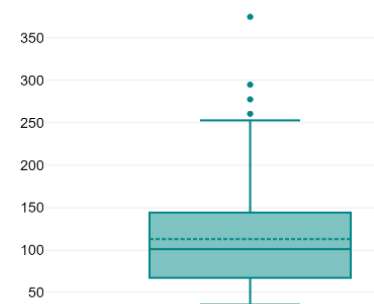


Abb. 13 Boxplot zur Darstellung der Lage- und Streumaße der Entzündungsgruppe (Box = 25-75 %, volle Linie = Median, strichlierte Linie = Mittelwert, Whiskers = 5-95 %)

3.3.2 Neoplastisch

Zur neoplastischen Gruppe zählen 31 Patienten, was einem Prozentsatz von 10,84 % entspricht. In dieser Gruppe sind die Werte normalverteilt ($p = 0,111$). Der Mittelwert beträgt dabei 124,25 mg/l, mit einer Standardabweichung von 84,94 mg/l.

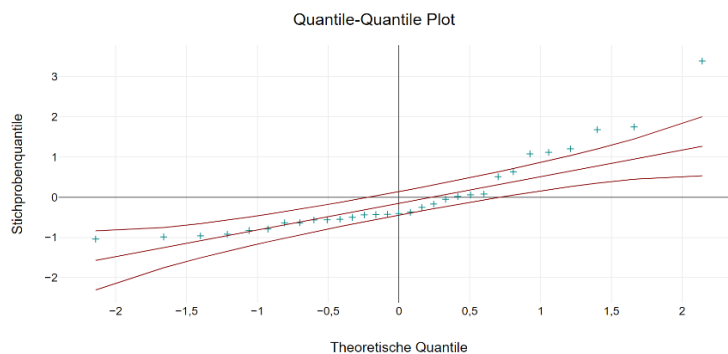


Abb. 14 Quantile-Quantile-Plot zur Veranschaulichung der normalverteilten CRP-Werte der Neoplasie-Gruppe (türkisfarbene Kreuze = Einzelwerte des Datensatzes, rote Linien = Konfidenzintervall von 95 %)

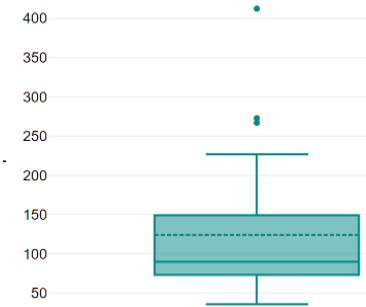


Abb. 15 Boxplot zur Darstellung der Lage- und Streumaße der Neoplasie-Gruppe (Box = 25-75 %, volle Linie = Median, strichlierte Linie = Mittelwert, Whiskers = 5-95 %)

3.3.3 Traumatisch

Vierzig Patienten werden der Traumakategorie zugeteilt. Dies entspricht einem Anteil von 13,99 %. Die CRP-Konzentrationen zeigen sich normalverteilt ($p = 0,602$). Der Mittelwert liegt bei 101,51 mg/l und die Standardabweichung bei 47,29 mg/l.

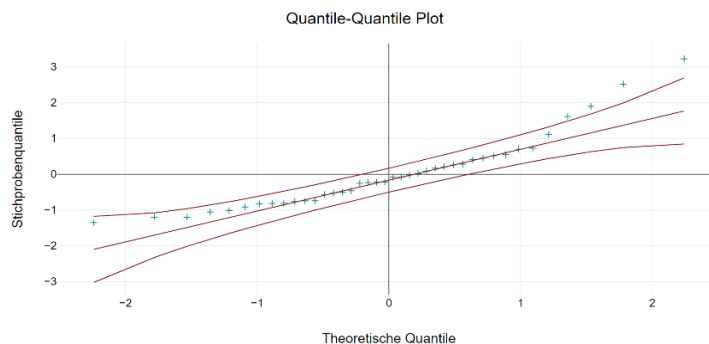


Abb. 16 Quantile-Quantile-Plot zur Veranschaulichung der normalverteilten CRP-Werte der Trauma-Gruppe (türkisfarbene Kreuze = Einzelwerte des Datensatzes, rote Linien = Konfidenzintervall von 95 %)

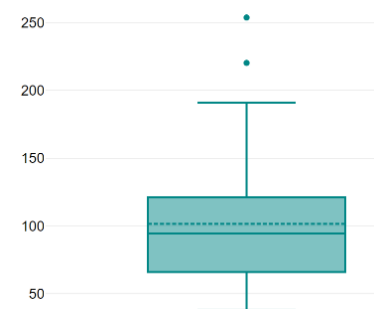


Abb. 17 Boxplot zur Darstellung der Lage- und Streumaße der Entzündungsgruppe (Box = 25-75 %, volle Linie = Median, strichlierte Linie = Mittelwert, Whiskers = 5-95 %)

3.3.4 Degenerativ

Ein Anteil von 6,64 % beziehungsweise 19 Patienten zählen zur Gruppe der degenerativen Erkrankungen. Die Werte in dieser Gruppe sind ebenfalls normalverteilt ($p = 0,423$). Der Mittelwert beträgt 108,54 mg/l und die Standardabweichung 67,08 mg/l.

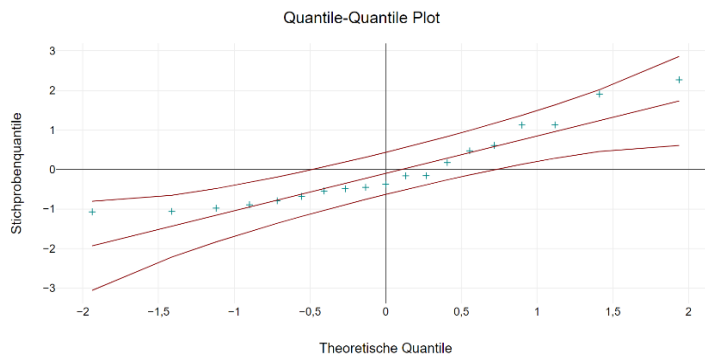


Abb. 18 Quantile-Quantile-Plot zur Veranschaulichung der normalverteilten CRP-Werte der Degenerationsgruppe (türkisfarbene Kreuze = Einzelwerte des Datensatzes, rote Linien = Konfidenzintervall von 95 %)

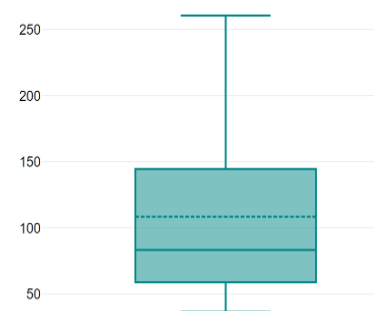


Abb. 19 Boxplot zur Darstellung der Lage- und Streumaße der Entzündungsgruppe (Box = 25-75 %, volle Linie = Median, strichlierte Linie = Mittelwert, Whiskers = 5-95 %)

3.3.5 Vergleich der ätiologischen Gruppen

Der Kruskal-Wallis-Test ergibt, dass kein signifikanter Unterschied zwischen allen CRP-Konzentrationen der vier Gruppen nachgewiesen werden kann ($p = 0,805$). Auch die Minimal- und Maximalwerte, sowie der Median der verschiedenen Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant ($p = 0,392$ für alle drei Vergleiche).

Tab. 2 Tabelle zur vergleichenden Übersicht der Ergebnisse der ätiologischen Gruppen (n = Gesamtanzahl, % = Prozentanteil von allen erhöhten CRP-Messungen, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, M = Median, R = Range)

	n	%	MW (mg/l)	SD (mg/l)	M (mg/l)	R (mg/l)
Entzündlich	194	67,83			101	35,5-374,9
Neoplastisch	31	10,84	124,25	84,94	89,9	35,9-412,2
Traumatisch	40	13,99	101,51	47,29	94,3	37,6-253,8
Degenerativ	19	6,64	108,54	67,08	83,3	36,5-260,7

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse

Zwischen den ätiologischen Gruppen entzündlich, neoplastisch, traumatisch und degenerativ ist kein signifikanter Unterschied der CRP-Konzentrationen ersichtlich. Auch die Minimal- und Maximalwerte der verschiedenen Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant. Deshalb kann die erste Hypothese vollständig akzeptiert werden. Zu den gleichen Ergebnissen kam auch eine vorangegangene Studie, in der keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den medianen CRP-Konzentrationen verschiedener ätiologischer Gruppen gefunden werden konnte (85). Zudem konnte kein Unterschied in der medianen CRP-Konzentration zwischen Erkrankungen verschiedener Organsysteme beobachtet werden (85). Daraus lässt sich schließen, dass anhand der CRP-Konzentration kein Rückschluss auf die Ursache einer Erkrankung getroffen werden kann.

In dieser Arbeit zeigt sich ein signifikanter negativer moderater Zusammenhang zwischen erhöhten CRP-Werten und der Leukozytenanzahl, sowie eine geringgradige Korrelation mit der Anzahl an neutrophilen Granulozyten. Die ebenfalls geringgradigen Korrelationen mit einer Leukozytose und einer Linksverschiebung hingegen sind nicht signifikant. Daher muss die zweite Hypothese in Teilen abgelehnt werden und kann nur in Hinblick auf die Leukopenie und die Neutrophilie akzeptiert werden. Dieses Ergebnis stimmt mit den Erkenntnissen von Schwendenwein et al. überein, welche ebenfalls Neutrophilie und Linksverschiebung als Kovariablen des CRP nennen (2). Folglich geht eine erhöhte CRP-Konzentrationen mit moderater Wahrscheinlichkeit innerhalb von +/- 24 Stunden mit einer Leukopenie und mit geringgradiger Wahrscheinlichkeit mit einer Neutrophilie einher.

Des Weiteren kann ein signifikanter Unterschied zwischen den CRP-Konzentrationen der Linksverschiebungsgruppe und der Leukozytosegruppe, sowie zwischen der Linksverschiebungsgruppe und der Neutrophiliegruppe nachgewiesen werden. Die Minimal- und Maximalwerte der CRP-Konzentrationen der verschiedenen Kovariablengruppen unterscheiden sich jedoch nicht signifikant. Somit kann auch die dritte Hypothese nur teilweise akzeptiert werden. Daraus resultierend ergibt sich, dass

anhand der CRP-Konzentration zwischen Patienten mit Linksverschiebung und Leukozytose, sowie zwischen Patienten mit Linksverschiebung und Neutrophilie unterschieden werden kann.

Dennoch ist zu betonen, dass wie im Literaturteil bereits erläutert das CRP in vielerlei Hinsicht ein diagnostisch unterstützender Parameter ist, der je nach Fragestellung einen klinischen Mehrwert leisten kann.

4.2 Beschränkungen der Studie

Den Literaturteil betreffend muss gesagt werden, dass diese Diplomarbeit nicht alle vorhandenen Publikationen zum Thema CRP behandelt. Aufgrund des limitierten Umfanges einer Diplomarbeit war das Ziel, einen Überblick über den aktuellen Forschungsstand zur diagnostischen Aussagekraft von CRP zu liefern, wobei ausschließlich Publikationen für diese Arbeit verwendet wurden, welche als Volltextversion frei im Internet zugänglich waren und in einem veterinärmedizinischen Journal publiziert wurden.

Bezüglich des statistischen Teils stellte der retrospektive Charakter dieser Arbeit die größte Hürde dar, aufgrund dessen sich viele der Forschungsfragen, welche sich aus dem Literaturteil ergaben, nicht behandeln ließen. Eine große Limitation der Datenanalyse liegt außerdem in der fehlenden Kontrollgruppe, da ausschließlich erhöhte CRP-Messungen untersucht wurden. Des Weiteren war bei Tieren mit mehreren Erkrankungen zwar die Erkrankung für die Kategorisierung entscheidend, welche die Vorstellung ausgelöst hat, dennoch kann nicht garantiert werden, dass Begleiterkrankungen die Konzentration des CRP nicht ebenfalls mitbeeinflusst haben. Andererseits gibt es Erkrankungen wie das Akute Hämorrhagische Diarrhoe Syndrom, deren Ätiologie noch nicht vollständig geklärt ist, was eine Zuordnung zu einer ätiologischen Gruppe ebenfalls erschwert hat.

4.3 Empfehlungen für weitere Forschung

Um die Frage nach der Unterscheidungsmöglichkeit anhand von CRP zwischen verschiedenen ätiologischen Gruppen abschließend klären zu können ist eine prospektive Studie mit klar definierten ätiologischen Gruppen und einer gesunden Kontrollgruppe notwendig. Dabei sollten Patienten mit mehr als einer Erkrankung inkl. chronischer Vorerkrankungen ausgeschlossen und auf eine gleichmäßige Alters- und Geschlechterverteilung geachtet werden. Außerdem sollten die Erkenntnisse zu den Zusammenhängen zwischen dem CRP und seinen Covariablen weiter verfolgt und CRP-Grenzwerte zur Unterscheidung von Linksverschiebung, Neutrophilie und Leukozytose bestimmt werden.

5 Literaturverzeichnis

1. Breu D. Akute-Phase-Proteine bei Hund und Katze. *kleintier konkret* 2015; 18(06):42–3.
2. Schwendenwein I, Moritz A. *LaborSkills*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2019.
3. Malin K, Witkowska-Piłaszewicz O. C-Reactive Protein as a Diagnostic Marker in Dogs: A Review. *Animals (Basel)* 2022; 12(20).
4. Waritani T, Cutler D, Chang J. Development of canine C-reactive protein assays. *Acta Vet Scand* 2020; 62(1):50.
5. Kuribayashi T, Shimada T, Matsumoto M, Kawato K, Hon Jyo T, Fukuyama M et al. Determination of Serum C-Reactive Protein (CRP) in Healthy Beagle Dogs of Various Ages and Pregnant Beagle Dogs. *Journal for Experimental Animal Science* 2003; 5(52):387–90.
6. Torrente C, Manzanilla EG, Bosch L, Fresno L, Del Rivera Alamo M, Andaluz A et al. Plasma iron, C-reactive protein, albumin, and plasma fibrinogen concentrations in dogs with systemic inflammatory response syndrome. *Journal of veterinary emergency and critical care* 2015; (25):611–9.
7. Gebhardt C, Hirschberger J, Rau S, Arndt G, Krainer K, Schweigert FJ et al. Use of C-reactive protein to predict outcome in dogs with systemic inflammatory response syndrome or sepsis. *Journal of veterinary emergency and critical care* 2009; 19(5):450–8.
8. Gommeren K, Desmas I, Garcia A, Bauer N, Moritz A, Roth J et al. Inflammatory cytokine and C-reactive protein concentrations in dogs with systemic inflammatory response syndrome. *Journal of veterinary emergency and critical care* 2018; (1):9–19.
9. Karlsson I, Wernersson S, Ambrosen A, Kindahl H, Södersten F, Wang L et al. Increased concentrations of C-reactive protein but not high-mobility group box 1 in dogs with naturally occurring sepsis. *Vet Immunol Immunopathol* 2013; (156):64–72.
10. Griebisch C, Arndt G, Raila J, Florian J. S, Kohn B. C-reactive protein concentration in dogs with primary immune-mediated hemolytic anemia. *Vet Clin Pathol* 2009; 38(4):421–5.
11. Grobman M, Outi H, Rindt H, Reinero C. Serum Thymidine Kinase 1, Canine-C-Reactive Protein, Haptoglobin, and Vitamin D Concentrations in Dogs with Immune-Mediated Hemolytic Anemia, Thrombocytopenia, and Polyarthropathy. *J Vet Intern Med* 2017; 31(5):1430–40.

12. Mitchell KD, Kruth SA, Wood RD, Jefferson B. Serum Acute Phase Protein Concentrations in Dogs with Autoimmune Hemolytic Anemia. *J Vet Intern Med* 2009; (23):585–91.
13. Craig SM, Fry JK, Rodrigues Hoffmann A, Manino P, Heilmann RM, Suchodolski JS et al. Serum C-reactive protein and S100A12 concentrations in dogs with hepatic disease. *J Small Anim Pract* 2016; 57(9):459–64.
14. Asakawa M, Fukuzawa M, Asakawa MG, Flanders JA. Preoperative serum C-reactive protein concentration can be used to detect gallbladder rupture in dogs with gallbladder mucocele. *AJVR* 2022; 83(1):23–32.
15. Sanger F, Unterer S, Werner M, Dorfelt R. C-reactive protein as a tool for monitoring response to treatment in dogs with acute hemorrhagic diarrhea syndrome. *Front Vet Sci* 2022; 9:1019700.
16. Galezowski AM, Snead CR, Kidney BA, Jackson ML. C-Reactive Protein as a Prognostic Indicator in Dogs with Acute Abdomen Syndrome. *Veterinary Diagnostic Investigations* 2010; 22:395–401.
17. Bayramli G, Ulutas B. Acute phase protein response in dogs with experimentally induced gastric mucosal injury. *Vet Clin Pathol* 2008; 37(3):312–6.
18. Kouji Otabe, Tsuneo Ito, Tetsuro Sugimoto, and Shizuo Yamamoto. C-reactive protein (CRP) measurement in canine serum following experimentally-induced acute gastric mucosal injury.
19. Jergens AE, Schreiner CA, Frank DE, Niyo Y, Ahrens FE, Eckersall PD et al. A scoring index for disease activity in canine inflammatory bowel disease. *J Vet Intern Med* 2003; 17(3):291–7.
20. Kocaturk M, Martinez S, Eralp O, Tvarijonaviciute A, Ceron J, Yilmaz Z. Prognostic value of serum acute-phase proteins in dogs with parvoviral enteritis. *J Small Anim Pract* 2010; 51(9):478–83.
21. McClure V, van Schoor M, Thompson PN, Kjølgaard-Hansen M, Goddard A. Evaluation of the use of serum C-reactive protein concentration to predict outcome in puppies with canine parvovirus. *Journal of American Veterinary Medicine Association* 2013; 243(3):361–6.
22. Sato T, Ohno K, Tamamoto T, Oishi M, Kanemoto H, Fukushima K et al. Assessment of severity and changes in C-reactive protein concentration and various biomarkers in dogs with pancreatitis. *J Vet Med Sci* 2017; 79(1):35–40.

23. Kim H, Kim H-J, Kang J-H, Kang B-T, Yang M-P. Evaluation of serum C-reactive protein and high mobility group box 1 concentrations in 22 dogs with acute pancreatitis: a pilot study. *Vet Q* 2019; 39(1):122–30.
24. Kuzi S, Mazaki-Tovi M, Suchodolski JS, Rimer D, Lidbury JA, Steiner JM et al. Protease inhibitors, inflammatory markers, and their association with outcome in dogs with naturally occurring acute pancreatitis. *J Vet Intern Med* 2020; 34(5):1801–12.
25. Keany KM, Fosgate GT, Perry SM, Stroup ST, Steiner JM. Serum concentrations of canine pancreatic lipase immunoreactivity and C-reactive protein for monitoring disease progression in dogs with acute pancreatitis. *J Vet Intern Med* 2021; 35(5):2187–95.
26. Ryu M-O, Kim B-G, Choi U-S, Baek K-H, Song Y-K, Li Q et al. Extracellular cyclic adenosine monophosphate-dependent protein kinase A autoantibody and C-reactive protein as serum biomarkers for diagnosis of cancer in dogs. *Vet Comp Oncol* 2019; 17(1):99–106.
27. Tecles F, Spiranelli E, Bonfanti U, Cerón JJ, Paltrinieri S. Preliminary Studies of Serum Acute-Phase Protein Concentrations in Hematologic and Neoplastic Diseases of the Dog. *J Vet Intern Med* 2005; 19(6):865–70.
28. Saellström S, Sharif H, Jagarlamudi KK, Rönnerberg H, Wang L, Eriksson S. Serum TK1 protein and C-reactive protein correlate to treatment response and predict survival in dogs with hematologic malignancies. *Res Vet Sci* 2022; 145:213–21.
29. Nielsen L, Toft N, Eckersall PD, Mellor DJ, Morris JS. Serum C-Reactive Protein Concentration as an Indicator of Remission Status in Dogs with Multicentric Lymphoma. *J Vet Intern Med* 2007; 21(6):1231–6.
30. Merlo A, Gagliano Rezende BC, Franchini ML, Nunes Simões DM, Ricci Lucas SR. Serum C-reactive protein concentrations in dogs with multicentric lymphoma undergoing chemotherapy. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2007; 4(230):522–6.
31. Manachai N, Umnuayyonvaree D, Punyathi P, Rungsipipat A, Rattanapinyopituk K. Impact of serum C-reactive protein level as a biomarker of cancer dissemination in canine lymphoid neoplasia. *Vet World* 2022; 15(12):2810–5.
32. Mischke R, Waterston M, Eckersall PD. Changes in C-reactive protein and haptoglobin in dogs with lymphatic neoplasia. *Vet J* 2007; 174(1):188–92.

33. Fernando T, Marco C, Anna Z, Francisco M, Asta T, Silvia MS et al. Serum Acute Phase Protein Concentrations in Female Dogs with Mammary Tumors. *Veterinary Diagnostic Investigations* 2009; 21(214-2019).
34. Planellas M, Bassols A, Siracusa C, Saco Y, Giménez M, Pato R et al. Evaluation of serum haptoglobin and C-reactive protein in dogs with mammary tumors. *Vet Clin Pathol* 2009; 38(3):348–52.
35. Szczubiał M, Dabrowski R, Łopuszyński W, Bochniarz M, Krawczyk M. Changes in serum neopterin and C-reactive protein concentrations in female dogs with mammary gland tumors. *Polish Journal of Veterinary Sciences* 2018; 21(4):691–6.
36. Chase D, McLauchlan G, Eckersall PD, Pratschke J, Parkin T, Pratschke K. Acute phase protein levels in dogs with mast cell tumours and sarcomas. *Vet Rec* 2012; 170(25):648.
37. Lisiecka U, Dudek K, Brodzki A, Kostro K, Czop M, Brodzki P. Evaluation of Serum Acute Phase Protein Concentrations in Dogs with Circumanal Gland Tumours. *Journal of Comparative Pathology* 2019; 171:12–8.
38. Nivy R, Caldin M, Lavy E, Shaabon K, Segev G, Aroch I. Serum acute phase protein concentrations in dogs with spirocercosis and their association with esophageal neoplasia - a prospective cohort study. *Vet Parasitol* 2014; 203(1-2):153–9.
39. Ulutas PA, Musal B, Kiral F, Bildik A. Acute phase protein levels in pregnancy and oestrus cycle in bitches. *Res Vet Sci* 2009; 86(3):373–6.
40. Rota A, Milani C, Contiero B, Artusi E, Holst BS, Romagnoli S. Evaluation of serum C-reactive protein concentration as a marker of impending parturition and correlation with progesterone profile in peri-partum bitches. *Anim Reprod Sci* 2019; 204:111–6.
41. Vasiiu I, Dąbrowski R, Martinez-Subiela S, Ceron JJ, Wdowiak A, Pop RA et al. Milk C-reactive protein in canine mastitis. *Vet Immunol Immunopathol* 2017; 186:41–4.
42. Janković D, Norrman J, Aronsson M, Vojvodić D, Mirilović M, Vejnović B et al. Analysis of the concentrations of some haematological parameters, C-reactive protein and anti-Müllerian hormone in bitches affected by pyometra. *Reprod Domest Anim* 2022; 57(10):1156–64.
43. Dąbrowski R, Kostro K, Szczubiał M. Concentrations of C-reactive protein, serum amyloid A, and haptoglobin in uterine arterial and peripheral blood in bitches with pyometra. *Theriogenology* 2013; 80(5):494–7.

44. Enginler SO, Ateş A, Diren Sığircı B, Sontaş BH, Sönmez K, Karaçam E et al. Measurement of C-reactive protein and prostaglandin F2 α metabolite concentrations in differentiation of canine pyometra and cystic endometrial hyperplasia/mucometra. *Reprod Domest Anim* 2014; 49(4):641–7.
45. Foreman M, Vettorato E, Caine A, Monti P, Cherubini GB, Eminaga S. Serum C-reactive protein in dogs with paraplegia secondary to acute intervertebral disc extrusion. *J Vet Intern Med* 2021; 35(4):1857–64.
46. Kordass U, Carlson R, Stein VM, Tipold A. Measurements of C-reactive protein (CRP) and nerve-growth-factor (NGF) concentrations in serum and urine samples of dogs with neurologic disorders. *BMC Vet Res* 2016; 12:7.
47. Anderson KM, Welsh CJ, Young C, Levine GJ, Kerwin SC, Boudreau CE et al. Acute Phase Proteins in Cerebrospinal Fluid from Dogs with Naturally-Occurring Spinal Cord Injury. *J Neurotrauma* 2015; 32(21):1658–65.
48. Bathen-Noethen A, Carlson R, Menzel D, Mischke R, Tipold A. Concentrations of acute-phase proteins in dogs with steroid responsive meningitis-arteritis. *J Vet Intern Med* 2008; 22(5):1149–56.
49. Lowrie M, Penderis J, Eckersall PD, McLaughlin M, Mellor D, Anderson TJ. The role of acute phase proteins in diagnosis and management of steroid-responsive meningitis arteritis in dogs. *Vet J* 2009; 182(1):125–30.
50. Indzhova V, Czopowicz M, Kilpatrick S, Gutierrez-Quintana R, Brocal J. Signalment and C-reactive protein values in dogs with immune-mediated polyarthritis and steroid responsive meningitis arteritis. *Front Vet Sci* 2023; 10:1091318.
51. Aude MC, Maud M, Christelle M, Ghita B, Nina FR, Frédéric B. Comparison of C-reactive protein concentrations in dogs with *Bordetella bronchiseptica* infection and aspiration bronchopneumonia; 2021(35):1519–24.
52. Menard J, Porter I, Lerer A, Robbins S, Johnson PJ, Goggs R. Serial evaluation of thoracic radiographs and acute phase proteins in dogs with pneumonia. *J Vet Intern Med* 2022; (36):1430–43.
53. Fernandes Rodrigues N, Giraud L, Bolen G, Fastrès A, Clercx C, Gommeren K et al. Antimicrobial discontinuation in dogs with acute aspiration pneumonia based on clinical

improvement and normalization of C-reactive protein concentration. *J Vet Intern Med*; 2021(36):1082–8.

54. Viitanen SJ, Lappalainen AK, Christensen MB, Sankari S, Rajamäki MM. The Utility of Acute-Phase Proteins in the Assessment of Treatment Response in Dogs With Bacterial Pneumonia. *J Vet Intern Med*; 2017(31):124–33.

55. Viitanen SJ, Laurila HP, Lilja-MAula LI, Melamies MA, Rantala M, Rajamäki MM. Serum C-Reactive Protein as a Diagnostic Biomarker in Dogs with Bacterial Respiratory Diseases. *J Vet Intern Med*; 2014(28):84–91.

56. Sheahan D, Bell R, Mellanby RJ, Gow AG, Friend E, Heller J et al. Acute phase protein concentrations in dogs with nasal disease. *Vet Rec* 2010; 167(23):895–9.

57. Gianella P, Caccamo R, Bellino C, Bottero E, Fietta F, Roncone S et al. Evaluation of metabolic profile and C-reactive protein concentrations in brachycephalic dogs with upper airway obstructive syndrome. *J Vet Intern Med* 2019; 33(5):2183–92.

58. Planellas M, Cuenca R, Tabar M-D, Bertolani C, Poncet C, Closa JM et al. Evaluation of C-reactive protein, HAptoglobin and cardiac troponin 1 levels in brachycephalic dogs with upper airway obstructive syndrome. *BMC Vet Res*; 2012(8):152.

59. Reimann MJ, Ljungvall I, Hillström A, Møller JE, Hagman R, Falk T et al. Increased serum C-reactive protein concentrations in dogs with congestive heart failure due to myxomatous mitral valve disease. *Vet J* 2016; 209:113–8.

60. Polizopoulou ZS, Koutinas CK, Cerón JJ, Tvarijonaviciute A, Martínez-Subiela S, Dasopoulou A et al. Correlation of serum cardiac troponin I and acute phase protein concentrations with clinical staging in dogs with degenerative mitral valve disease. *Vet Clin Pathol* 2015; 44(3):397–404.

61. Ljungvall I, Höglund K, Tidholm A, Olsen LH, Borgarelli M, Venge P et al. Cardiac troponin I is associated with severity of myxomatous mitral valve disease, age, and C-reactive protein in dogs. *J Vet Intern Med* 2010; 24(1):153–9.

62. Domanjko Petrič A, Lukman T, Verk B, Nemec Svete A. Systemic inflammation in dogs with advanced-stage heart failure. *Acta Vet Scand* 2018; 60(1):20.

63. Hillström A, Bylin J, Hagman R, Björhall K, Tvedten H, Königsson K et al. Measurement of serum C-reactive protein concentration for discriminating between suppurative arthritis and osteoarthritis in dogs. *BMC Vet Res* 2016; 12(1):240.

64. Hurter K, Spreng D, Rytz U, Schawalder P, Ott-Knüsel F, Schmökel H. Measurements of C-reactive protein in serum and lactate dehydrogenase in serum and synovial fluid of patients with osteoarthritis. *Vet J* 2005; 169(2):281–5.
65. Trub SA, Bush WW, Paek M, Cuff DE. Use of C-reactive protein concentration in evaluation of diskospondylitis in dogs. *J Vet Intern Med* 2021; 35(1):209–16.
66. Nye G, Liebel F-X, Harcourt-Brown T. C-reactive protein in dogs with suspected bacterial diskospondylitis: 16 cases (2010-2019). *Vet Rec Open* 2020; 7(1):e000386.
67. Bremer HD, Hillström A, Kånåhols M, Hagman R, Hansson-Hamlin H. Serum C-reactive protein concentrations in Nova Scotia Duck Tolling Retrievers with immune-mediated rheumatic disease. *Acta Vet Scand* 2017; 59(1):21.
68. Löfqvist K, Kjelgaard-Hansen M, Nielsen MBM. Usefulness of C-reactive protein and serum amyloid A in early detection of postoperative infectious complications to tibial plateau leveling osteotomy in dogs. *Acta Vet Scand* 2018; 60(1):30.
69. Kjelgaard-Hansen M, Strom H, Mikkelsen LF, Eriksen T, Jensen AL, Luntang-Jensen M. Canine serum C-reactive protein as a quantitative marker of the inflammatory stimulus of aseptic elective soft tissue surgery. *Vet Clin Pathol* 2013; 42(3):342–5.
70. Michelsen J, Heller J, Wills F, Noble GK. Effect of surgeon experience on postoperative plasma cortisol and C-reactive protein concentrations after ovariohysterectomy in the dog: a randomised trial. *Aust Vet J* 2012; 90(12):474–8.
71. Carvajal JL, Kim SE. Serum acute-phase protein concentrations following uncomplicated total hip arthroplasty in dogs. *Vet Surg* 2023; 52(1):81–6.
72. Uhrikova I, Rauserova-Lexmaulova L, Rehakova K, Scheer P, Doubek J. C-reactive protein and high mobility group box 1 in dogs with gastric dilatation and volvulus. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* 2015; 25(4):488–94.
73. Israeli I, Steiner J, Segev G, Kass PH, Suchodolski JS, Sattasathuchana P et al. Serum pepsinogen-A, canine pancreatic lipase immunoreactivity, and C-reactive protein as prognostic markers in dogs with gastric dilatation-volvulus. *J Vet Intern Med* 2012; 26(4):920–8.
74. Dabrowski R, Wawron W, Kostro K. Changes in CRP, SAA and haptoglobin produced in response to ovariohysterectomy in healthy bitches and those with pyometra. *Theriogenology* 2007; 67(2):321–7.

75. Serin G, Ulutas PA. Measurement of serum acute phase proteins to monitor postoperative recovery in anoestrous bitches after ovariohysterectomy. *Vet Rec* 2010; 166(1):20–2.
76. Dąbrowski R, Szczubiał M, Kostro K, Wawron W, Ceron JJ, Tvarijonaviciute A. Serum insulin-like growth factor-1 and C-reactive protein concentrations before and after ovariohysterectomy in bitches with pyometra. *Theriogenology* 2015; 83(4):474–7.
77. Moldal ER, Kjelgaard-Hansen MJ, Peeters ME, Nødtvedt A, Kirpensteijn J. C-reactive protein, glucose and iron concentrations are significantly altered in dogs undergoing open ovariohysterectomy or ovariectomy. *Acta Vet Scand* 2018; 60(1):32.
78. Tvarijonaviciute A, Martinez-Subiela S, Carrillo-Sanchez JD, Tecles F, Ceron JJ. Effects of orchidectomy in selective biochemical analytes in Beagle dogs. *Reprod Domest Anim* 2011; 46(6):957–63.
79. Severo JS, Santana AE, Aoki V, Michalany NS, Mantovani MM, Larsson CE. Evaluation of C-reactive protein as an inflammatory marker of pemphigus foliaceus and superficial pyoderma in dogs. *Vet Dermatol* 2018; 29(2):128-e51.
80. Favrot C, Fischer N, Rostaher A, Olivry T. Evaluierung des C-reaktiven Proteins als Biomarker im Plasma bei -Hunden mit atopischer Dermatitis unter -allergenspezifischer Immuntherapie: Eine Pilotstudie. *Schweiz Arch Tierheilkd* 2021; 163(1):67–72.
81. Seo K, Lee J, Ahn J-O, Lee H, Hwang C, Youn H et al. C-reactive protein as an indicator of inflammatory responses to experimentally induced cystitis in dogs. *J Vet Sci* 2012; 13(2):179–85.
82. Raila J, Schweigert FJ, Kohn B. C-reactive protein concentrations in serum of dogs with naturally occurring renal disease. *J Vet Diagn Invest* 2011; 23(4):710–5.
83. Arteaga A, Dhand NK, McCann T, Knottenbelt CM, Tebb AJ, Evans H et al. Monitoring the response of canine hyperadrenocorticism to trilostane treatment by assessment of acute phase protein concentrations. *J Small Anim Pract* 2010; 51(4):204–9.
84. Caldin M, Tasca S, Carli E, Bianchini S, Furlanello T, Martinez-Subiela S et al. Serum acute phase protein concentrations in dogs with hyperadrenocorticism with and without concurrent inflammatory conditions. *Vet Clin Pathol* 2009; 38(1):63–8.
85. Hindenberg S, Bauer N, Moritz A. Extremely high canine C-reactive protein concentrations 100 mg/l - prevalence, etiology and prognostic significance. *BMC Vet Res* 2020; 16(1):147.

86. Nakamura M, Takahashi M, Ohno K, Koshino Akiko, Nakashima K, Setoguchi A et al. C-Reactive Protein Concentration in Dogs with Various Diseases. Journal for Veterinary Sciences 2008; 70(2):127–31.