

Aus dem Department für Department für Kleintiere und Pferde
der Veterinärmedizinischen Universität Wien

Bildgebende Diagnostik

(Leiter: Univ.-Prof. Dr.med.vet Eberhard Ludewig, Dipl.ECVDI)

Ist die Prävalenz von entzündlichen Gehirnerkrankungen beim Hund gestiegen?

Diplomarbeit

Veterinärmedizinische Universität Wien

vorgelegt von

Leonie Boost

Wien, im September 2024

Betreuerin und Erstbegutachterin

Ao. Univ. Prof. Dr. Sibylle Kneissl

Zweitbegutachter

Priv.-Doz. Dr.med.vet. Micheal Leschnik

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all jenen meinen Dank ausdrücken, die mich beim Verfassen meiner Diplomarbeit unterstützt und motiviert haben.

Besonders möchte ich meiner Betreuerin, Sibylle Kneissl, danken, deren konstruktive Kritik und wertvolle Unterstützung maßgeblich zum Gelingen der Arbeit beigetragen haben.

Mein Dank gilt außerdem meinen Eltern, meiner Schwester und Paul, die mir stets Rückhalt gegeben und mich mit hilfreichen Anregungen unterstützt haben.

Eidesstatt Erklärung

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich die von mir vorgelegte Diplomarbeit eigenständig und ohne unerlaubte Hilfe angefertigt habe, mit ausschließlich den angeführten Quellen und Hilfsmitteln bedient habe und die den benutzten Quellen inhaltlich oder wörtlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Ich versichere, dass ich diese Arbeit weder in gleicher, noch in ähnlicher Form, bei einem anderen Beurteiler/ einer Beurteilerin als Prüfungsarbeit eingereicht habe.

Des Weiteren versichere ich, dass die gedruckte und elektronische Version dieser Arbeit identisch sind und in beiden Formen bei der zuständigen Prüferin/dem zuständigen Prüfer hinterlegt wurden.

Wien, 17.09.2024

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Leanne Baas', with a stylized, flowing script.

Zusammenfassung

Über die Prävalenz entzündlicher Gehirnerkrankungen ist wenig bekannt, wenngleich sie eine wichtige Differenzialdiagnose bei zentralnervösen Symptomen darstellen. In dieser retrospektiven Querschnittstudie wurde die Entwicklung der jährlichen Fallzahlen von entzündlichen Gehirnerkrankungen bei Hunden, welche an der Veterinärmedizinischen Universität Wien im Zeitraum 2014–2023 mittels Magnetresonanztomographie untersucht wurden, analysiert, sowie die Zeiträume 2014–2018 und 2019–2023 gegenübergestellt.

Die Patienten wurden anhand spezifischer Suchbegriffe in den Befunden der Magnetresonanztomographie („Meningitis“, „Meningoenzephalitis“, „Enzephalitis“) identifiziert. Die magnetresonanztomographischen Aufnahmen wurden anschließend erneut nach definierten Kriterien beurteilt und die Lokalisation und Verteilung der Veränderungen erfasst. Zusätzlich wurden Ergebnisse der klinischen Untersuchung, der Liquoranalyse, der Erregernachweise sowie der Pathohistologie einbezogen.

Im Zeitraum 2014–2018 wurde bei 42 Hunden mittels Magnetresonanztomographie die Verdachtsdiagnose, bei 17 Hunden aufgrund einer zusätzlich vorliegenden Liquorpleozytose (Zellzahl > 5 Zellen/ μ l) in Kombination mit neurologischen Symptomen die klinische Diagnose und bei vier Hunden aufgrund von Ergebnissen der Pathohistologie oder Erregernachweisen die definitive Diagnose einer entzündlichen Erkrankung des Gehirns gestellt. Im Zeitraum 2019–2023 wurden 39 Hunde mit einer Verdachtsdiagnose, 16 Hunde mit einer klinischen Diagnose und vier Hunde mit einer definitiven Diagnose identifiziert. Im Zeitraum 2014–2018 wurde damit bei rund 5,1 %, im Zeitraum 2019–2023 rund 4,9 % der durchgeführten magnetresonanztomographischen Untersuchungen des Kopfes die Verdachts-, klinische oder definitive Diagnose einer entzündlichen Gehirnerkrankung beim Hund gestellt.

Es konnte keine Veränderung der Prävalenz entzündlicher Gehirnerkrankungen bei Hunden festgestellt werden, obwohl die Anzahl der Fälle mit Liquorpleozytose, bei denen eine magnetresonanztomographische Untersuchung durchgeführt wurde, tendenziell gestiegen ist.

Abstract

Little is known about the prevalence of inflammatory brain diseases, although they represent an important differential diagnosis in dogs with neurological symptoms. In this retrospective cross-sectional study the development of annual case numbers of inflammatory brain diseases in dogs, which underwent magnetic resonance imaging at the University of Veterinary Medicine Vienna between 2014 and 2023, was analysed. The periods 2014-2018 and 2019-2023 were then compared.

Patients were identified based on specific search terms in the magnetic resonance imaging reports („meningitis“, „meningoencephalitis“, „encephalitis“). The images were reassessed according to defined criteria, and the localisation and distribution of the changes were recorded. Additionally, the results of clinical examinations, cerebrospinal fluid analysis, pathogen detection and histopathology were included.

In the years 2014–2018, 42 dogs were given a tentative diagnosis based on magnetic resonance imaging, 17 dogs were clinically diagnosed due to the additional presence of cerebrospinal fluid pleocytosis (cell count > 5 cells/ μ l) in combination with neurological symptoms, and four dogs were definitively diagnosed based on histopathology or pathogen detection. In the period 2019–2023, 39 dogs were identified with a tentative diagnosis, 16 with a clinical diagnosis, and four with a definitive diagnosis. Thus, in the years 2014–2018, about 5.1%, and in the years 2019–2023, about 4.9% of the magnetic resonance imaging studies of the head led to a tentative, clinical, or definitive diagnosis of inflammatory brain disease in dogs.

No change in the prevalence of inflammatory brain diseases in dogs was observed, even though the number of cases with cerebrospinal fluid pleocytosis, which were referred to magnetic resonance imaging, showed a tendency to increase.

Abkürzungsverzeichnis

DWI	Diffusionsgewichtete Aufnahmen
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
FSME	Frühsommer-Meningoenzephalitis
GME	Granulomatöse Meningoenzephalitis
LC	Liquor cerebrospinalis
MUO	Meningoenzephalitis unbekannter Genese
MR	Magnetresonanztomographie
NE	Nekrotisierende Enzephalitis
NME	Nekrotisierende Meningoenzephalitis
NLE	Nekrotisierende Leukenzephalitis
PARR	PCR für das Antigen Rezeptorarrangement
T1KM	T1-gewichtete Sequenz nach intravenöser Kontrastmittelgabe
T1-W	T1-Gewichtung
T2-W	T2-Gewichtung
STIR	Short Tau Inversion Recovery
TIR	T1 Inversion Recovery
TIS	Tierspitalinformationssystem
ZNS	Zentrales Nervensystem

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	2
1.1	Begriffsdefinitionen und Ätiologie entzündlicher Erkrankungen des Gehirns	4
1.2	Klinik und Diagnostik entzündlicher Erkrankungen des Gehirns mit besonderem Augenmerk auf die Rolle der Magnetresonanztomographie	6
1.3	Ziel der Studie	12
2	Material und Methodik	13
2.1	Datenerhebung und -verarbeitung	13
2.1.1	Einschlusskriterien.....	16
2.1.2	Beurteilung von Lokalisation und Verteilung der entzündlichen Läsionen.....	17
2.2	Statistische Auswertung	17
3	Ergebnisse.....	18
4	Diskussion	28
4.1	Einschränkungen der Studie	34
5	Schlussfolgerung	37
	Literaturverzeichnis.....	38
	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	53
	Anhang.....	54

1 Einleitung

Meningoenzephalitiden, entzündliche Erkrankungen des Gehirns und der Hirnhäute, stellen eine wichtige Differentialdiagnose bei Hunden mit zentral-nervalen Symptomen dar (1,2) und können infektiöser oder nicht-infektiöser Natur sein (3). Eine angemessene Diagnostik ist wichtig, damit eine adäquate Therapie eingeleitet werden kann, bringt jedoch häufig Herausforderungen mit sich. Als Alternative zur definitiven Diagnosestellung mittels histopathologischer Untersuchung werden oftmals die Analyse des Liquor cerebrospinalis (LC) und Magnetresonanztomographie (MR) in Kombination mit Nationale, Anamnese und Klinik herangezogen, um die Verdachtsdiagnose einer Meningoenzephalitis zu stellen (4–6).

Während in der Fachliteratur zahlreiche Fallberichte, Untersuchungen zu neurologischen Erkrankungen bei einzelnen Hunderassen oder zu einzelnen Krankheitsentitäten zu finden sind, scheint die Untersuchung der epidemiologischen Situation von entzündlichen Gehirnerkrankungen unterrepräsentiert. Bekannt ist, dass rund 10 % der Fälle von Hunden mit epileptischen Anfällen auf neuroinflammatorische Veränderungen zurückzuführen sind, womit diese zu den drei häufigsten Diagnosen bei struktureller Epilepsie gehören (1). Eine ältere Studie aus der Schweiz berichtet, dass in 14 % der Fälle mit neurologischen Symptomen eine entzündliche Erkrankung vorlag (2).

Es gibt mehrere aktuelle Studien aus verschiedenen Ländern, u.a. Deutschland, Brasilien, England und den Vereinigten Staaten, welche sich mit einer retrospektiven Analyse von Fällen mit entzündlichen Erkrankungen des Nervensystems bei Hunden beschäftigen. Es besteht weitgehend Einigkeit darüber, dass unter den entzündlichen Erkrankungen des zentralen Nervensystems der Anteil der immun-medierten Erkrankungen gegenüber jenen mit infektiösen Ursachen überwiegt, wobei die Anteile infektiöser Erkrankungen zwischen 9,5 und 16,4 % variieren (7–10). Anders lag die Verteilung in einer Studie aus den Vereinigten Staaten, in welcher bei rund 46,6 % der Fälle ein ätiologischer Erreger nachgewiesen werden konnte. In dieser wurden – im Gegensatz zu den anderen genannten Studien – nur pathohistologisch bestätigte Fälle untersucht (10).

Am Tierspital für Kleintiere an der Veterinärmedizinischen Universität Wien wurde in den Jahren 2001–2006 bei 30 von 119 Hunden mit zentralnervaler Symptomatik eine virale Ursache nachgewiesen. Dabei machten die nervale Form der caninen Staupevirusinfektion sowie

Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME) den Hauptteil aus, während die Tollwut und Aujeszky'sche Krankheit nur in Einzelfällen auftraten (11). Der Autorin sind keine aktuellen Untersuchungen über das Vorkommen von Meningoenzephalitiden in Österreich bekannt.

Nachdem die Prävalenz autoimmuner Erkrankungen bei Menschen in westlichen Regionen gestiegen ist (12), besteht die Annahme, dass sich diese Tendenzen auch bei Haustieren widerspiegeln könnten (13). Es wird von einer steigenden Anzahl der Diagnose von nicht-infektiösen Meningoenzephalitiden berichtet, ohne definitive Zahlen zu nennen (13).

Faktoren wie Klimawandel und Globalisierung (inklusive des Imports von Hunden sowie des zunehmenden Reiseverkehrs – auch unter Einbeziehung der Mitnahme von Hunden) führen zu Veränderungen in der Prävalenz und geografischen Verbreitung von Vektoren bzw. infektiösen Agentien (14–16). Sie nehmen damit in weiterer Folge auf die Häufigkeit und Verbreitung von infektiösen Meningoenzephalitiden Einfluss.

Im Zeitraum 1995–2020 konnte der hohen Durchimpfungsrate zum Trotz ein Aufwärtstrend in den Fallzahlen von FSME beim Menschen in Europa im Allgemeinen als auch in Österreich im Speziellen beobachtet werden (17). Ebenfalls findet eine Expansion der endemischen Gebiete Europas statt, was unter anderem auf mildere Winter und wärmere Frühlinge als Folge des Klimawandels zurückzuführen ist (18). Als zoonotische Erkrankung kann FSME auch bei Hunden auftreten, wobei diese meist subklinische Infektionen durchmachen (19). Jedenfalls besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Inzidenzen beim Menschen und der Seroprävalenz bei Hunden (20).

Die subjektive Wahrnehmung einer Radiologin des Tierspitals der Veterinärmedizinischen Universität Wien, deutet darauf hin, dass die Fallzahlen an Patienten mit der Verdachtsdiagnose einer Meningoenzephalitis, die mittels MR untersucht wurden, zugenommen haben könnten. Seit dem Beginn der veterinärmedizinischen Nutzung der MR in den 1980-90er Jahren hat ihr Stellenwert in der Diagnostik im Allgemeinen und in Bezug auf neurologische Erkrankungen im Speziellen zugenommen (13,21), was möglicherweise zu einer Änderung der Anzahl der diagnostizierten Meningoenzephalitiden geführt hat.

Gleichzeitig wurde auf Seiten der Neurologen des Tierspitals der Veterinärmedizinischen Universität Wien jedoch die Vermutung ausgesprochen, dass – vor allem bei Verdacht auf

infektiöse Meningoenzephalitiden – die Tendenz der Kliniker:innen den Diagnostikschwerpunkt auf die klinische Untersuchung, Liquoranalyse und Erregernachweise zu legen, ohne zusätzlich eine MR-Untersuchung anzufordern, womöglich steigend wäre. Diese Diskrepanz wirft die Frage auf, wie sich die Rolle der MR in der Diagnostik von Meningoenzephalitiden zum einen und die tatsächlichen Fallzahlen zum anderen entwickelt haben.

1.1 Begriffsdefinitionen und Ätiologie entzündlicher Erkrankungen des Gehirns

Der Begriff der Enzephalitis beschreibt eine Entzündung des Gehirns, wobei je nach Beteiligung der grauen und weißen Substanz zwischen Polioenzephalitis (ausschließlich graue Substanz betroffen), Leukenzephalitis (ausschließlich weiße Substanz betroffen) und Panenzephalitis (graue und weiße Substanz betroffen) unterschieden wird (22). Die Entzündung der Hirnhäute (Meningitis) wird weiters in Leptomeningitis (die *Pia mater* und *Arachnoidea mater* betreffend) und Pachymeningitis (die *Dura mater* betreffend) unterteilt (22). Liegt zugleich eine Entzündung des Gehirns und der Gehirnhäute vor, so wird von einer Meningoenzephalitis (ME) gesprochen.

Entzündliche Erkrankungen des Gehirns des Hundes können infektiöse und nicht-infektiöse Ursachen haben (3,5,23).

Infektiöse Entzündungen können durch eine Vielzahl von Erregern verursacht werden, wobei deren Vorkommen geografische Unterschiede aufweisen (24). Bakterielle Erreger können durch die Ausdehnung einer Infektion von benachbarten Geweben (z.B.: Entzündungsprozesse des Mittel- oder Innenohrs, der Nasenhöhle, des Auges oder des retrobulbären Raumes) (25–29), aber auch auf hämatogenem (25), traumatischem oder iatrogenem (30) sowie Fremdkörper-assoziiertem (31) Weg ins zentrale Nervensystem (ZNS) gelangen. Zu den am häufigsten nachgewiesenen Bakterien zählen unter anderem *Escherichia coli*, *Streptococcus spp.* und *Klebsiella spp.* (32), wobei eine Vielzahl anderer aerober, anaerober und mikroaerophiler Bakterien ebenfalls eine Rolle spielen können (33). Virale Enzephalitis-Erreger treten in Österreich regelmäßig (nervale Form der Staupe, FSME) bis sporadisch (Tollwut, Aujeszkysche Krankheit) auf (11). Diese enden, mit Ausnahme der FSME, meist letal (11,34). Die nervale Form der Staupe kann isoliert oder in Kombination mit den anderen Verlaufsformen (respiratorisch, intestinal, kutan) auftreten. Aufgrund der hohen

Durchimpfungsrate von adulten Hunden erkranken vor allem Junghunde und Welpen, während bei FSME hauptsächlich adulte Tiere betroffen sind (11). Daneben können Parasiten (z.B.: *Toxoplasma gondii*, *Neospora caninum*) (35), sowie Pilze (z.B.: *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides*) (36,37) und Algen (z.B.: *Prototheca spp.*) (38) ursächlich sein.

Die nicht-infektiösen Entzündungen werden – je nach Literatur – auch als immun-medierte bzw. autoimmune (5,23) oder idiopathische Entzündungen bezeichnet (3,22,24). Die genaue Ätiopathogenese dieser Erkrankungen ist noch nicht geklärt, es wird jedoch vermutet, dass eine genetische Prädisposition mancher Rassen eine Rolle spielt (39). Auch wenn seit langem infektiöse Agentien als Auslöser hypothetisiert wurden, konnte trotz wiederholter Studien zur Ätiopathogenese mit unterschiedlichen Nachweisverfahren (u.a. PCR und Next-Generation Metagenomsequenzierung) bisher kein ätiologischer Erreger identifiziert werden (40–44).

Zu ihnen zählen unter anderem die Granulomatöse Meningoenzephalitis (GME) sowie - unter dem Begriff der Nekrotisierenden Enzephalitis (NE) zusammengefasst – die Nekrotisierende Meningoenzephalitis (NME) und die Nekrotisierende Leukenzephalitis (NLE) (45). Die NE tritt mit wenigen Ausnahmen (46) bei Zwerghunderassen auf, wobei die NME neben Möpsen (47–50) auch Chihuahuas (51), Malteser (52,53), Pekinesen (54) u.a. und die NLE neben Yorkshire Terriern (55–57) auch Französische Bulldoggen (58) betrifft. Auch bei der GME sind weibliche Hunde kleiner Rassen überrepräsentiert (59). Die *ante mortem* erhobenen Untersuchungsergebnisse lassen häufig keine Unterscheidung dieser Erkrankungen zu. Für Fälle, in denen keine definitive pathohistologische Diagnose gestellt werden kann, hat sich daher der Begriff Meningoenzephalitis unbekannter Genese (Meningoencephalitis of unknown origin, MUO) etabliert (3,13,45).

Die Steroid-responsive Meningitis-Arteriitis (SRMA) ist eine mit einer Prävalenz von 1,6 % der Fälle mit neurologischen Symptomen ebenfalls relativ häufig vorkommende nicht-infektiöse, immun-medierte Entzündung des ZNS (60). Sie äußert sich in einer Entzündung der *Leptomeninges* und ihrer Gefäße – vor allem im Bereich des Zervikalmarks, seltener auch intrakraniell (61). In einzelnen Fällen ist eine Ausdehnung der Entzündung auf das Gehirnparenchym möglich (62).

Andere, seltenere nicht-infektiöse Erkrankungen beim Hund sind beispielsweise die eosinophile Meningoenzephalitis (63), idiopathische hypertrophe Pachymeningitis (64) und das idiopathische Tremorsyndrom (65).

Intrakranielle entzündliche Veränderungen können auch als Begleiterscheinung zu anderen Krankheitsentitäten, wie beispielsweise Neoplasien, auftreten (66,67).

1.2 Klinik und Diagnostik entzündlicher Erkrankungen des Gehirns mit besonderem Augenmerk auf die Rolle der Magnetresonanztomographie

Klassischerweise präsentieren sich Patienten mit Entzündungen des Gehirns mit einer multifokalen oder diffusen Enzephalopathie, wobei infektiöse Entzündungen häufig mit Fieber und Veränderungen in der Hämatologie einhergehen. Allerdings treten in einigen Fällen Abweichungen von dieser „klassischen“ Beschreibung auf (23). In einer Studie zeigten beispielsweise insgesamt 30 % der Patienten mit entzündlichen Erkrankungen des zentralen Nervensystems Fieber, wobei das Symptom bei Tieren mit zentraleuropäischer Zeckenenzephalitis und steroid-responsiver Meningitis-Arteriitis (SRMA) besonders häufig beobachtet wurde (68). Weiters konnten nur bei ca. 38 % der Fälle multifokale Läsionen gefunden werden (68).

Die neurologischen Symptome sind vielfältig und abhängig von der Neurolokalisation. Sie sind nur in wenigen Fällen hinweisend auf die Ätiologie der Erkrankung. So sind Myoklonien einzelner Muskelgruppen bei Infektionen mit dem caninen Staupevirus häufiger anzutreffen als bei anderen Erkrankungen (68). Extraneuronale Symptome wie Hyperkeratosen der Fußballen sind pathognomonisch für das canine Staupevirus, treten jedoch nur in ca. 20 % der Fälle auf (68). Zu den am häufigsten beschriebenen Symptomen zählen sowohl bei infektiösen als auch nicht-infektiösen entzündlichen Erkrankungen Krämpfe und Ataxie (8).

Die Diagnostik von Meningoenzephalitiden erweist sich in vielen Fällen als anspruchsvoll. Auch wenn eine definitive Diagnose erst durch eine histopathologische Untersuchung gestellt werden kann, wird diese aufgrund der hohen Kosten und des Risikoreichtums selten *ante mortem* durchgeführt.

Die MR gilt als primäre bildgebende Modalität in der Diagnostik von Gehirnerkrankungen bei Hund und Katze (21) und weist auch in der Erkennung entzündlicher Erkrankungen im Speziellen eine höhere Sensitivität als beispielsweise die Computertomografie auf (8).

Unter pathologisch bestätigten Fällen neurologischer Erkrankungen konnten mittels MR in 89 % der Fälle Veränderungen festgestellt werden, in der Liquoranalyse dagegen nur in 75 % der Fälle. Die einzige Ausnahme unter den Subkategorien der neurologischen Erkrankungen stellten Entzündungen dar. Bei diesen konnten häufiger Veränderungen der Liquoranalyse als in der MR gefunden werden (6). Die MR zeichnet sich jedoch durch die Möglichkeit aus, spezifischere oder zusätzliche Informationen zu liefern und beispielsweise Läsionen zu identifizieren, die als primäre Ursache für eine sekundäre Entzündung fungieren (6). Die Sensitivität für die Erkennung von entzündlichen Erkrankungen des Gehirns mittels MR liegt bei 86 % und die Spezifität bei 93,1 % (69). Zusätzlich zu der subjektiven Beurteilung von - Bildern gibt es Ansätze zur quantitativen Differenzierung zwischen nicht-infektiösen Entzündungen sowie Neoplasien des Gehirns mittels Texturanalyse, welche jedoch ähnliche Ergebnisse in Sensitivität und Spezifität ergaben (4). Auch Versuche mithilfe von Diffusion Weighted Images (DWI) und der Bestimmung des Apparent Diffusion Coefficient (ADC) als Maß für die Diffusion im Gewebe eine Unterscheidung in Krankheitskategorien zu ermöglichen, sind nicht gelungen (70). Bei der Klassifizierung entzündlicher Erkrankungen des Gehirns in Subtypen ist die MR weitaus weniger sensitiv als bei ihrer Identifikation (69).

Bei der Interpretation der Ergebnisse von MR und Liquoranalyse muss jedenfalls beachtet werden, dass weder negative Liquor- noch negative MR-Befunde einen Ausschluss einer entzündlichen Erkrankung des zentralen Nervensystems erlauben (5,24). So waren in einer Studie bei 24 % der Fälle mit neurologischen Symptomen und entzündlich verändertem LC keine Auffälligkeiten in der MR auffindbar (71). Umgekehrt wurden in 10-20 % der Fälle mit granulomatöser Meningoenzephalitis (GME) (72) bzw. entzündlichen Erkrankungen des Gehirns (8) unveränderte Zellzahlen im LC nachgewiesen.

Entzündliche Veränderungen des zentralen Nervensystems sind durch eine erhöhte Zellularität als Folge der Invasion von Immunzellen sowie durch vasogene Ödeme, die in der verstärkten Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke begründet liegen, gekennzeichnet. Diesen beiden Pathomechanismen zur Folge kommt es zu einer Veränderung der Signalintensität, welche in der Beurteilung von MR-Bildern genutzt werden kann (24). Entzündliche Läsionen sind typischerweise als multifokal oder diffus beschrieben und weisen eine schlechte Abgrenzbarkeit vom umliegenden Gewebe auf. Eine Ausnahme bilden die granulomatösen

Entzündungen, welche in der Regel solitär und gut abgrenzbar sind (24,71). Ein Masseneffekt kann auftreten (71). Die beschriebenen Läsionen sind intraaxial (Enzephalitis) und/oder meningeal (Meningitis) lokalisiert, wobei alle Anteile des Gehirns (*Telencephalon*, *Diencephalon*, *Mesencephalon*, *Metencephalon*, *Myelencephalon*) betroffen sein können (71). Pachymeningeale Läsionen werden als abnormes Signal parallel zur inneren Oberfläche der *Calvaria* und entlang der beiden in die Schädelhöhle ragenden duralen Falten - *Falx cerebri* und *Tentorium cerebelli membranaceum* – beschrieben. Leptomeningeale Läsionen sind dagegen den *Gyri* folgend und bis tief in die *Sulci* reichend darstellbar (73,74).

Die Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) ist eine T2-gewichtete Sequenz und ermöglicht über einen vorgeschalteten Inversionsimpuls und einen nachgeschalteten Anregungsimpuls eine Unterdrückung des Flüssigkeitssignals. Durch die bessere Abgrenzbarkeit zum LC können dadurch beispielsweise periventrikuläre hyperintense Läsionen leichter erkannt werden (75). Es wurde gezeigt, dass die FLAIR-Sequenz mit 84 % die höchste Sensitivität in der Erkennung von intrakraniellen Läsionen bei Hunden mit abnormen Liquorbefunden hat. Dagegen konnten in der T2-W in 63 %, in der T1-W in 23 % der Fälle intrakranielle Läsionen detektiert werden (76). 14 % der Läsionen wurden ausschließlich in der FLAIR, nicht aber in den anderen Sequenzen (T2-W, T1-W oder T1-W nach Kontrastmittelgabe) erkannt (76). Auch in einer weiteren Studie konnten in der FLAIR Läsionen gefunden werden, welche in der T2-W unentdeckt blieben, wenngleich in geringerem Ausmaß (77). Bei einer Meningitis kann – in Abhängigkeit vom Proteingehalt des LC – ebenfalls eine Hyperintensität in der FLAIR auftreten, wobei dies aufgrund der geringeren Sensitivität im Vergleich zur T1-W nach Kontrastmittelgabe von diagnostisch begrenzter Nützlichkeit ist (78,79). Trotz der geringen Sensitivität der T1-W für entzündliche Läsionen ist sie ein durchaus wesentlicher Teil der MR- Untersuchung. Sie zeichnet sich durch ein gutes anatomisches Detail aus und ist besonders wichtig, um kontrastmittelanreichernde Läsionen mit einem Nativbild vergleichen und eine „Subtraktion“ durchzuführen zu können (75,76). Bei dieser wird als Form der Nachbearbeitung die Bildinformation des Nativbilds von jenem nach Kontrastmittelgabe subtrahiert, sodass kontrastmittelanreichernde Bereiche hervorgehoben werden (75).

Kontrastmittel, welche paramagnetische Gadoliniumionen-Komplexe oder superparamagnetische Magnetit-Partikel enthalten, werden häufig zur Erhöhung des Kontrastunterschiedes zwischen Geweben und für die Darstellung von pathologischem Kontrastverhalten eingesetzt (80). Gadolinium besitzt unpaare Elektronen und weist daher ein starkes magnetisches Moment auf, wodurch es bei seiner Anreicherung im Gewebe über die Verkürzung der T1-Relaxationszeit von benachbarten Protonen eine Signalerhöhung in der T1-W bewirkt (81). Eine Verkürzung der T2-Relaxationszeit und folglich Hypointensität in der T2-W wird erst in höheren Dosierungen erreicht und ist aufgrund der Toxizität daher nur eingeschränkt nützlich (80). Bei intakter Bluthirnschranke erfolgt keine Extravasation von Gadolinium, weshalb keine bzw. nur eine minimale Kontrastmittelanreicherung ($< 6\%$) im Gehirn sichtbar wird. Eine Ausnahme stellen hierbei Strukturen mit hoher Vaskularisierung wie die *Hypophyse*, der *Plexus choroideus*, die Meningen, der *Musculus temporalis* und der *Nervus trigeminus* inklusive dessen Nervenwurzel dar (mittlere Kontrastmittelanreicherung $> 10\%$) (82). Bei Hunden mit normalen Meningen wurden Kontrastmittelanreicherungen in Form von schwachen, kleinen, rundlichen *Foci* in den *Sulci* und größeren, rundlichen *Foci* an der dorsalen Seite der Großhirnrinde (jeweils entsprechend der Lokalisation von Gefäßen) sowie in Form von kontinuierlichen dünnen, das Gehirn umgebenden Zonen (83) oder kurzen, dünnen Segmenten (82) beschrieben. Während eine Studie nahelegt, dass die Sensitivität für die Identifizierung einer meningealen Kontrastmittelanreicherung mittels dynamischer Subtraktionsstudien erhöht werden kann (83), deuten andere Studien daraufhin, dass eine Verbesserung der Sensitivität bei Anwendung einer Subtraktionsstudie verglichen mit T1-gewichteten prä- und post-Gadolinium-Bilderpaaren nur in der Erkennung intraaxialer, nicht jedoch meningealer Kontrastmittelanreicherungen erreicht werden kann (73,78).

Bei der Short Tau Inversion Recovery (STIR) wird das Signal von Geweben mit kurzer T1-Relaxationszeit, wie beispielsweise bei Fett, aber auch bei proteinreichen Flüssigkeiten, subakuten Blutungen und Gadolinium, unterdrückt (75). Sie bringt zwar keine Verbesserung der Sensitivität in der Erkennung intrakranieller entzündlicher Läsionen mit sich, ist aber gut geeignet, um eine verbesserte anatomische Kontrastdarstellung zu erreichen (84).

Die Analyse des LC ist eine wertvolle Untersuchungsmethode bei Verdacht auf eine Erkrankung des zentralen Nervensystems. Auch wenn anhand der Liquoranalyse allein meist

keine Aussage über die genaue Ätiologie getroffen werden kann, so liefert sie doch wichtige Hinweise zur Unterscheidung zwischen entzündlichen und nicht-entzündlichen Erkrankungen und kann – in Zusammenhang mit anderen Befunden – bei der Diagnosefindung helfen (85–87).

Die Liquorentnahme kann entweder aus der *Cisterna cerebellomedullaris* oder aber aus dem kaudalen lumbalen Subarachnoidalraum erfolgen, wobei die Ergebnisse für Zellzahl und Proteingehalt je nach Entnahmestelle voneinander abweichen (88). So zeigen Liquorproben von gesunden Hunden, welche aus der *Cisterna cerebellomedullaris* entnommen wurden, einen geringeren Proteingehalt, jedoch aber eine höhere Zellzahl als lumbal entnommene Proben (89). Von einigen Autor:innen wird empfohlen, die Entnahmestelle kaudal zur Lokalisation der vermuteten Läsion zu wählen. Die Begründung basiert auf der Annahme, dass die Produktion des LC durch den *Plexus choroideus* des Ventrikelsystems erfolgt und anschließend ein nach kaudal gerichteter, passiver Fluss stattfindet (85,88,90). Andere Autor:innen legen nahe, bei Läsionen des Zervikalmarks und des Gehirns die Entnahme an beiden Lokalisationen durchzuführen, da eine erhöhte Zellzahl in einigen Fällen nur an einer der beiden Entnahmestellen feststellbar war (91). Zu den Kontraindikationen für die Durchführung einer Liquorpunktion zählen neben der Anästhesieunfähigkeit des Patienten zervikale vertebrale Instabilitäten, Dermatitis im Bereich der Einstichstelle und Erhöhungen des intrakraniellen Drucks (85). Daher wird die Punktion meist erst im Anschluss an eine MR-Untersuchung u.a. zum Ausschluss einer Läsion, die einen solchen erhöhten intrakraniellen Druck verursachen könnte, durchgeführt (71,86).

Nach Gewinnung der Liquorprobe wird eine makroskopische Beurteilung, anschließend eine Bestimmung von Proteingehalt und Zellzahl sowie eine zytologische Untersuchung durchgeführt. Des Weiteren kann die Probe zum direkten oder indirekten Erregernachweis sowie seltener zur Bestimmung von Enzymen oder Neurotransmittern herangezogen werden (85,86). Aufgrund des geringen Zell- und Proteingehalts stellt sich LC makroskopisch physiologischerweise als klare, farblose Flüssigkeit dar. Mit der Erhöhung des Zellgehalts ist eine zunehmende Trübung zu erkennen. Eine rötliche Verfärbung des LC kann entweder durch eine Blutung im ZNS oder iatrogene Kontamination verursacht werden. Nach Zentrifugation ist der Überstand bei iatrogener Ursache oder einer akuten Blutung klar, während eine gelbliche

Verfärbung des Überstands auf eine alte Blutung mit Anfall von Blutabbauprodukten zurückzuführen ist (85).

Im unveränderten LC sind – sofern keine iatrogene Blutkontamination vorliegt - keine Erythrozyten vorhanden (87). Für die Anzahl an Leukozyten im LC haben sich bereits seit mehreren Jahrzehnten Referenzwerte von < 5 Zellen/ μ l im unveränderten LC von Hunden etabliert (86,87,92–94). Andere Autor:innen gehen von geringeren Zellzahlen (< 3 Zellen/ μ l) im LC gesunder Hunde aus (95,96). Eine Erhöhung der Zellzahl (Pleozytose) ist häufig mit entzündlichen ZNS-Erkrankungen assoziiert, kann jedoch auch bei neoplastischen (66,67,71), vaskulären ZNS-Erkrankungen oder Anomalien auftreten (7) und ist somit nicht allein für die Diagnosestellung ausreichend. Die Ausprägung der Pleozytose ist primär von der Involvierung der Meningen bzw. der Ependymzellen und weniger von der Schädigung des Gehirnparenchyms abhängig und korreliert daher nicht zwangsläufig mit der Prognose (97,98). Für den Proteingehalt im unveränderten LC haben sich Grenzwerte zwischen < 25 und < 30 mg/dl durchgesetzt. Diese Werte beziehen sich auf Liquorproben, die aus der *Cisterna cerebellomedullaris* entnommen wurden (86,87,93,94). Die Referenzintervalle variieren jedoch je nach Labor und Messmethode, die Interpretation sollte daher bezugnehmend auf das Referenzintervall des durchführenden Labors erfolgen (85,93). Eine erhöhte Proteinkonzentration kann gemeinsam mit einer Liquorpleozytose oder auch allein (albuminozytologische Dissoziation) vorkommen (85,86). Sie ist eine unspezifische Veränderung, die auf eine erhöhte Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke, lokale Immunglobulin-Synthese, lokale Gewebsschädigung sowie auf verminderten Abtransport über das venöse System bzw. Obstruktionen in der Liquorzirkulation zurückzuführen sein und damit bei Erkrankungen verschiedener Ätiologien auftreten kann (z.B.: Trauma, Entzündung, Degeneration, Neoplasie) (85,86).

1.3 Ziel der Studie

Im Rahmen dieser Studie wird die Prävalenz (relative Anzahl an entzündlichen Gehirnerkrankungen) während eines bestimmten Zeitraums Z1 (2014–2018) mit einem späteren Zeitraum Z2 (2019–2023) verglichen. Die Anzahl an Neuerkrankungen (Inzidenz) kann mit den vorliegenden Daten nicht erfasst werden.

Dabei soll überprüft werden, ob es einen Anstieg, Rückgang oder eine Stagnation der Fallzahlen gibt und welche möglichen Faktoren diese Entwicklungen beeinflusst haben könnten.

Die zentrale Forschungsfrage lautet dementsprechend: Wie hat sich die Anzahl der Fälle der entzündlichen Gehirnerkrankungen bei Hunden am Beispiel der Veterinärmedizinischen Universität Wien im Zeitraum der Jahre 2014–2023 entwickelt?

Es wird hypothetisiert, dass die Anzahl der Fallzahlen im Vergleich beiden Beobachtungszeiträume Z1 und Z2 zugenommen hat.

Darüber hinaus sollen bei allen identifizierten Fällen entzündliche Läsionen in der MR-Untersuchung hinsichtlich ihrer Lokalisation und Verteilung analysiert werden.

2 Material und Methodik

2.1 Datenerhebung und -verarbeitung

Als Grundlage dieser Arbeit dienen retrospektiv erfasste Patientendaten aus dem Tierspitalinformationssystem (TIS) und MR-Aufnahmen der Klinikpopulation der Veterinärmedizinischen Universität Wien aus den Jahren 2014–2023.

Als erster Schritt erfolgte die Identifikation von Patienten ausgehend von MR-Befunden. Die Fälle wurden unter Verwendung der Suchbegriffe „Meningitis“, „Meningoenzephalitis“, „Meningoencephalitis“, „Enzephalitis“ und „Encephalitis“ im MR-Befund für die Analyse vorselektiert. Diese MR-Befunde wurden von zertifizierten Radiologen und Radiologinnen der Abteilung der Bildgebenden Diagnostik der Veterinärmedizinischen Universität angefertigt oder supervidiert. Bei Vorliegen eines positiven oder fraglich positiven Befundes erfolgte eine erneute Beurteilung über das Vorliegen einer Meningitis und/oder Enzephalitis durch eine Radiologin ohne Weitergabe von Informationen über die Krankengeschichte oder Diagnose. Hierbei wurden auch Informationen über Lokalisation und Verteilung der vorliegenden Läsionen gesammelt.

Zusätzlich zu den Befunden der MR wurden Nationale (Rasse, Geschlecht, Körpergewicht und Alter zum Zeitpunkt der MR-Aufnahme), klinische Symptome (Veränderungen des Allgemeinverhaltens, Schmerzen im Kopf- oder Zervikalbereich, Hyperthermie, Veränderungen der Körperhaltung, Veränderungen des Ganges, Auftreten von epileptiformen Anfällen, Myoklonien oder Tremor, Kopfnervendefizite bzw. Ausfälle der Sinneswahrnehmung), Datum und Befunde der Liquoranalyse (Leukozytenzellzahl, Proteingehalt, Blutkontamination) und Pathohistologie der Patienten aufgenommen. Unter dem Begriff der Hyperthermie sind sowohl jene Patienten erfasst worden, welche eine Erhöhung der inneren Körpertemperatur aufgrund eines fieberhaften Krankheitsprozesses aufwiesen, als auch jene, bei denen die Erhöhung aus einem anderen Grund, beispielsweise im Zusammenhang mit einem Anfallsgeschehen auftrat. Erfasst wurden Temperaturerhöhungen ab 39,3 °C, subfebrile Temperaturen wurden nicht erhoben. Sofern eine Therapie mit Glukokortikoiden oder Antibiotika vor der MR-Untersuchung oder Liquorentnahme im TIS vermerkt wurde, wurde dies ebenfalls vermerkt. Weiters wurde überprüft, ob direkte oder indirekte Erregernachweise durchgeführt wurden, bzw. Hinweise auf infektiöse Ursachen vorlagen. Diese Daten wurden

in einer Excel-Tabelle nach Datum der MR- Untersuchung geordnet strukturiert und somit den beiden Untersuchungszeiträumen zugeteilt.

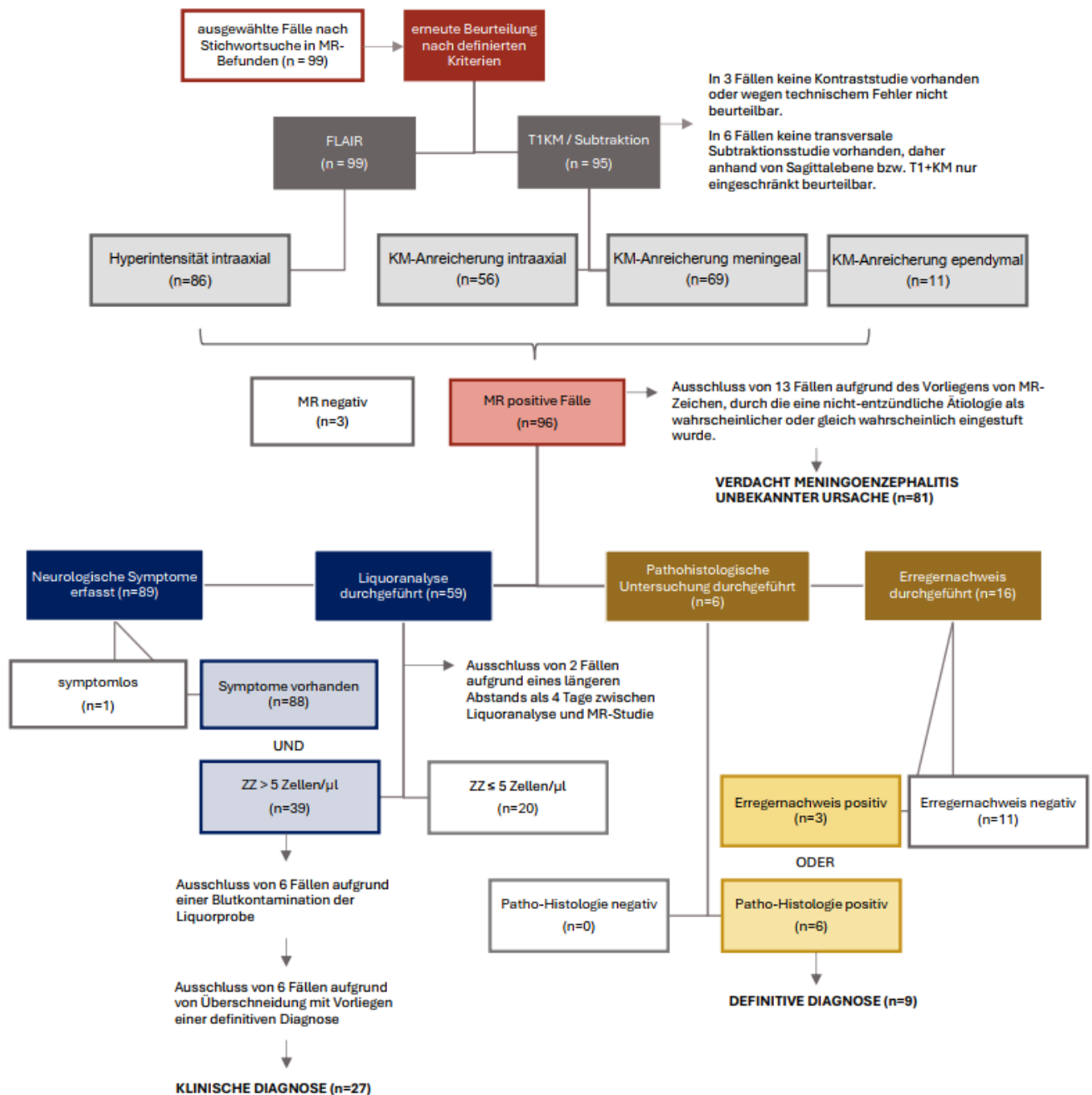


Abb. 1: Flussdiagramm zur Darstellung der methodischen Schritte inklusive der Auswahl von MR-Fällen und deren weitere Analyse basierend auf klinischer Symptomatik, Liquoranalyse, Pathohistologie und Erregernachweisen

MR Magnetresonanztomographie
FLAIR Fluid Attenuated Inversion Recovery
T1KM T1-gewichtete Sequenz nach intravenöser Kontrastmittelgabe

Die Abb. 1 illustriert die methodischen Schritte inklusive der Auswahl von MR-Fällen und der weiteren Analyse der Fälle basierend auf der klinischen Symptomatik, der Liquoranalyse, der Pathohistologie und Erregernachweisen.

Schließlich sollte die Prävalenz, also die „Anzahl an Neuerkrankungen in einer Population während eines bestimmten Untersuchungszeitraums“ (99), ermittelt werden. In diesem Fall handelte es sich um die Anzahl an Neuerkrankungen unter den Patienten mit durchgeführter MR-Untersuchung des Kopfes, wobei die Zeiträume 2014–2019 und 2019–2023 gegenübergestellt wurden.

Als zweiter Schritt wurden im genannten Zeitraum alle Fälle mit einer Liquorpleozytose bzw. einer in der pathohistologischen Untersuchung festgestellten entzündlichen Gehirnerkrankung erfasst. Ziel war es zu erheben, bei wie vielen dieser Fälle eine MR-Untersuchung durchgeführt wurde, um eine spätere Einordnung der Ergebnisse in Hinblick auf die Häufigkeit der Durchführung von MR-Untersuchungen zu ermöglichen.

In beiden Schritten wurde ein enger zeitlicher Zusammenhang zwischen MR-Untersuchung und Liquorentnahme (maximaler Abstand von vier Tagen zueinander) vorausgesetzt.

Die Entnahme des LC erfolgte in allen Fällen aus der *Cisterna cerebellomedullaris* anhand der in der Literatur beschriebenen Vorgehensweise (100). Wurden im Verlauf der Krankengeschichte mehrere Liquorpunktionen durchgeführt, wurden die Werte der ersten Punktion herangezogen, außer diese war aufgrund höhergradiger Blutkontamination oder aus anderen Gründen nicht diagnostisch aussagekräftig.

Die Analyse des LC wurde entweder von den zuständigen Neurologen selbst oder durch das Zentrallabor der Veterinärmedizinischen Universität Wien durchgeführt. In beiden Fällen erfolgte die Leukozytenzellzählung manuell mittels Fuchs-Rosenthal-Zählkammer. Im Zentrallabor wurde die Bestimmung des Proteingehalts nephelometrisch mit Benzenthoniumchlorid mit einem vollselektiven Autoanalyser für die klinische Chemie nach Herstellerangaben durchgeführt (Cobas® 501 c; TPUC3; Roche Diagnostics GmbH, Wien). Stand keine quantitative Messung zur Verfügung, wurden die Ergebnisse der Pandy-Reaktion herangezogen. Die Grenzwerte für die Analyse des LC wurden entsprechend den Referenzwerten des untersuchenden Labors festgelegt.

Die Anfertigung der MR-Studien erfolgte unter Allgemeinanästhesie in Brustbauchlage unter Verwendung eines 1.5 Tesla Magnetresonanztomographen (Magnetom Espree 1.5 T®, Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland). Als paramagnetisches Kontrastmittel wurde Gadotersäure (0,2 ml/kg einmalig i. v., Dotarem®, Guerbet, Villepinte, Frankreich) verabreicht. Mehrheitlich wurden MR-Studien mit FLAIR, STIR, und T1-gewichteten Sequenzen vor bzw. nach intravenöser Kontrastmittelgabe (T1KM) und korrespondierende Subtraktionsstudien in transversaler Ebene ausgewertet. Zur besseren Zuordenbarkeit der Lokalisation der Läsionen oder bei Fehlen der jeweiligen Sequenzen in der Transversalebene wurden ebenfalls sagittale und dorsale Ebenen genutzt. In einigen Fällen wurden zusätzliche Informationen durch T1-Inversion Recovery (TIR) oder Diffusionsgewichtete Aufnahmen (DWI) akquiriert.

2.1.1 Einschlusskriterien

Die Kriterien für einen positiven MR-Befund sind in Tab. 1 dargestellt. Bei grenzwertigen Fällen erfolgte ein Vergleich mit MR-Aufnahmen rasseverwandter Tiere ohne Veränderungen.

Tab. 1: Einschlusskriterien für Pachymeningitis, Leptomeningitis und Enzephalitis in der MR

Pachymeningitis	Kontrastmittelanreicherung (> 5x1mm) entlang der Innenseite der <i>Calvaria</i> auf T1KM-Bildern
Leptomeningitis	> zwei tiefe, kontrastmittelmarkierte <i>Sulci</i> (> 3mm) pro Quadrant; Kontrastmittelanreicherung entlang des <i>Tentorium cerebelli osseum</i> auf T1KM-Bildern
Enzephalitis	Intraaxiale pathologische Signalerhöhung auf FLAIR-Bildern und/oder Intraaxiale Kontrastmittelanreicherung auf T1KM-Bildern
T1KM	T1 Gewichtung nach intravenöser Kontrastmittelgabe
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery

Die klinische Diagnose galt als bestätigt, wenn zusätzlich neurologische Symptome vorlagen, die mit einer zerebralen, zerebellären oder einer den Hirnstamm betreffenden Neurolokalisation vereinbar waren und ein positiver Befund in der Analyse des LC (Zellzahl > 5 Zellen/µl) bestand. Eine Kombination aus makroskopischer Rotverfärbung, Erhöhung des Proteingehalts, Blutfarbstoff im Harnteststreifen sowie einem Vorliegen von Erythrozyten in der Zytologie im

Sinne einer Blutkontamination führte zum Ausschluss. Die Einordnung als definitive Diagnose dagegen verlangte eine pathohistologische Untersuchung oder ein positives Ergebnis im direkten oder indirekten Erregernachweis.

2.1.2 Beurteilung von Lokalisation und Verteilung der entzündlichen Läsionen

Bei Vorliegen von intraaxialen Hyperintensitäten bzw. Kontrastmittelanreicherungen wurden Lokalisation (*Telencephalon*, *Diencephalon*, *Mesencephalon*, *Metencephalon*, *Myelencephalon*), Seite (rechts, links, beidseits) und Verteilung (fokal, multifokal, flächig) erfasst. Fokal wurde gewählt, wenn eine herdförmige Veränderung vorhanden war, multifokal dementsprechend bei mehr als einem Herd. Innerhalb des *Telencephalons* wurden weiters weiße Substanz, kortikale graue Substanz und subkortikale graue Substanz (Basalganglien) unterschieden. Zu den Basalganglien zählen *Nucleus caudatus*, *Putamen*, *Clastrum*, *Corpus amygdaloideum* und *Globus pallidus*, wobei letzterer dem *Diencephalon* angehört (101). Weiters wurden besondere Verteilungsmuster (symmetrische, periventrikuläre, den *Hippocampus* betreffende, zentrale bzw. paramediane Veränderungen) und extrakranielle Veränderungen, die in möglicher Assoziation mit den intrakraniellen stehen könne, erfasst.

2.2 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse wurde mit der Software R (R Version 4.1.1©, The R Foundation) durchgeführt. Zur explorativen Datenanalyse wurden mit Funktionen aus dem R-Paket ggplot2 (102) aus Kreuztabellen Barplots erstellt, um die absoluten Häufigkeiten der Fälle mit Verdachtsdiagnose, klinischer und definitiver Diagnose (positiv, 1; negativ, 0) in den beiden Zeiträumen (Z1 = 2014–2018, Z2 = 2019–2023) darzustellen.

Es wurde die Nullhypothese formuliert, dass es keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit der Fälle mit Verdachtsdiagnose, klinischer und definitiver Diagnose zwischen den beiden Zeiträumen gibt. Es wurden die Odds-Ratios und deren 95%-Konfidenzintervalle berechnet, um die Assoziation zwischen den beiden Zeiträumen und den Diagnosen zu quantifizieren. Zur Hypothesentestung wurde der Fisher's Exact Test verwendet, da einige Zellen der Kontingenztafeln eine Besetzung von ≤ 5 aufwiesen. Ein Signifikanzniveau von 0,05 wurde festgelegt. Des Weiteren wurden mit der Bonferroni-Holm-Korrektur (103) sowie der False Discovery Rate (FDR) nach Benjamin und Hochberg (104) zwei Methoden zur Korrektur auf multiples Testen durchgeführt.

3 Ergebnisse

Es wurden 151 Fälle in die Studie aufgenommen. Zweiundfünzig Fälle, bei denen der MR-Befund nicht auf das Vorliegen einer entzündlichen Gehirnerkrankung hindeutete oder die Lokalisation der Läsion im Rückenmark und nicht im Gehirn lag, wurden ausgeschlossen. Somit erfolgte eine erneute Beurteilung der MR-Befunde von 99 Fällen (davon 47 im Zeitraum 2014-2019 und 52 Fälle im Zeitraum 2019–2023).

Unter diesen Patienten waren die folgenden Hunderassen am häufigsten vertreten: Chihuahua (n = 14), Mops (n = 11), Mischling (n = 11), Französische Bulldogge (n = 8), Yorkshire Terrier (n = 5) und Labrador Retriever (n = 5). Den restlichen Rassen gehörten ein bis drei Hunde an, bei drei Hunden war die Rasse nicht bekannt. Das durchschnittliche Körpergewicht betrug 14,9 kg. Kleine Hunderassen mit einem Körpergewicht von < 10 kg dominierten mit 55,6 % (n = 55) über mittelgroße (10–20 kg) mit 31,3 % (n = 31) und große Hunderassen (> 20 kg) mit 13,1 % (n = 13). Weibliche Tiere waren mit 64,7 % (n = 64, davon 35 kastriert) gegenüber männlichen Tieren mit 35,4 % (n = 35, davon neun kastriert) überrepräsentiert. Das durchschnittliche Alter betrug 5,5 Jahre, wobei 37,4 % der Hunde (n = 37) zum Zeitpunkt der MR-Untersuchung 0 bis 3 Jahre, 47,5 % der Hunde (n = 47) 4–9 Jahre und 15,2 % der Hunde (n = 15) 10–14 Jahre alt waren.

In allen untersuchten Fällen waren flüssigkeitssensitive Sequenzen, zumeist FLAIR-Sequenzen in der Transversalebene verfügbar, die Kontraststudie war dagegen in drei Fällen nicht vorhanden oder aufgrund eines technischen Fehlers nicht beurteilbar. In weiteren sechs Fällen wurde zwar eine Kontraststudie durchgeführt, allerdings war keine transversale Subtraktionsstudie verfügbar, wodurch die Beurteilung der Kontrastmittelanreicherung anhand von sagittalen Subtraktionsstudien bzw. anhand des direkten Vergleiches von T1-Gewichtungen vor und nach Kontrastmittelgabe erfolgte.

In 86 Fällen konnte eine intraaxiale Hyperintensität in einer flüssigkeitssensitiven Sequenz, dagegen nur in 56 Fällen eine intraaxiale pathologische Kontrastmittelanreicherung festgestellt werden. In einem Fall konnte in der FLAIR keine Hyperintensität, sondern lediglich eine fokale sowohl in der T2-FLAIR als auch in der T1-W hypointense Läsion im Sinne eines Architekturverlustes festgestellt werden, welche eine periphere Kontrastmittelanreicherung zeigte. Alle anderen Fälle, die eine intraaxiale Kontrastmittelanreicherung zeigten, wiesen

ebenso Hyperintensitäten in flüssigkeitssensitiven Sequenzen auf. Es gab große Unterschiede in der Übereinstimmung des Ausmaßes der Kontrastmittelanreicherung im Vergleich mit der Hyperintensität in flüssigkeitssensitiven Sequenzen. So war die Übereinstimmung in 33 Fällen hoch, in 17 Fällen gering und in 4 Fällen konnte nur eine minimale Kontrastmittelanreicherung trotz deutlicher Veränderung in den flüssigkeitssensitiven Sequenzen festgestellt werden. Architektur- oder Substanzverlust trat in insgesamt 14 Fällen auf.

79 Tiere hatten intraaxiale Hyperintensitäten im *Telencephalon*, wobei bei 30 Hunden vorwiegend die kortikale graue Substanz, bei 24 Hunden vorwiegend die weiße Substanz und bei elf Hunden beide betroffen waren. Die subkortikale graue Substanz allein ($n = 3$), in Kombination mit kortikaler grauer Substanz ($n = 2$) oder weißer Substanz ($n = 7$) war seltener betroffen. Die Kombination von weißer und kortikaler und subkortikaler grauer Substanz trat nur in einem Fall auf. Bei einem Hund konnte aufgrund von hochgradigem Architekturverlust keine Zuordnung getroffen werden. Bei 16 Hunden traten intraaxiale Hyperintensitäten im *Metencephalon*, bei 14 im *Diencephalon*, bei zehn im *Mesencephalon* und bei fünf im *Myelencephalon* auf. Aus diesen Hunden waren bei zwei Tieren Veränderungen in allen genannten Lokalisationen vorhanden. Die Veränderungen waren bei 80,2 % der Hunde multifokal ($n = 42$) oder flächig ($n = 27$) verteilt, 19,8 % hatten fokale Veränderungen ($n = 17$). Die multifokalen Veränderungen waren zu 90,5 % beidseits lokalisiert, die übrigen Veränderungen waren zu gleichen Teilen auf die rechte und linke Seite aufgeteilt. Bei flächigen Veränderungen waren ebenfalls zum Großteil beide Seiten betroffen (77,8 %, $n = 21$). Insgesamt waren die Veränderungen in zwölf Fällen auf der linken, in 15 Fällen auf der rechten Seite lokalisiert. Beispiele für intraaxiale Hyperintensitäten in flüssigkeitssensitiven Sequenzen sind in Abb. 2 dargestellt.

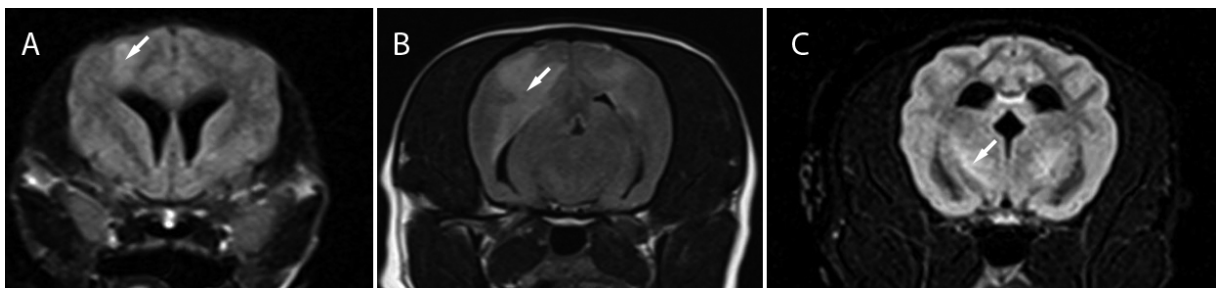


Abb. 2: Transversale MR-Aufnahmen mit intraaxialer Hyperintensität (Pfeile) in flüssigkeitssensitiven Sequenzen. Die abgebildeten hyperintensiven Areale sind rechts fokale in der kortikalen grauen Substanz des *Telencephalons* (A), bilateral mit rechtsseitiger Betonung in der weißen Substanz des *Telencephalons* (B) und bilateral symmetrisch im *Diencephalon* (C) lokalisiert.

52 Hunde hatten intraaxiale Kontrastmittelanreicherungen im *Telencephalon*, auch hier am häufigsten in der weißen Substanz ($n = 19$), der kortikalen grauen Substanz ($n = 19$) oder als Kombination der beiden ($n = 6$). Die subkortikale graue Substanz war in den verschiedenen Kombinationen bei insgesamt acht Hunden betroffen. Bei zehn Hunden waren intraaxiale Kontrastmittelanreicherungen im *Metencephalon*, bei sieben im *Diencephalon*, bei vier im *Mesencephalon* und bei zwei im *Myelencephalon* vorhanden. Die Verteilung der Kontrastmittelanreicherungen war zum Großteil multifokal (58,9 %, $n = 33$). Im Vergleich mit der Verteilung der Hyperintensitäten der flüssigkeitssensitiven Sequenzen stellte sich die Kontrastmittelanreicherung jedoch weniger häufig flächig (14,3 %, $n = 8$) und häufiger fokal (26,8 %, $n = 15$) dar. Die multifokalen Veränderungen waren ebenfalls hauptsächlich beidseits lokalisiert (87,9 %, $n = 29$), bei den flächigen Veränderungen waren bei der Hälfte der Fälle beide Seiten betroffen ($n = 4$). Insgesamt war in neun Fällen auf der linken, in 14 Fällen auf der rechten Seite eine Kontrastmittelanreicherung vorhanden.

Eine meningeale pathologische Kontrastmittelanreicherung war in 69 Fällen darstellbar. In 39 Fällen war diese leptomeningeal und pachymeningeal, in 18 Fällen nur pachymeningeal und in zwölf Fällen nur leptomeningeal lokalisiert. All diese Fälle wurden als am wahrscheinlichsten entzündlich interpretiert. In Abb. 3 werden pachymeningeale, leptomeningeale und kortikale Kontrastmittelanreicherung gegenübergestellt.

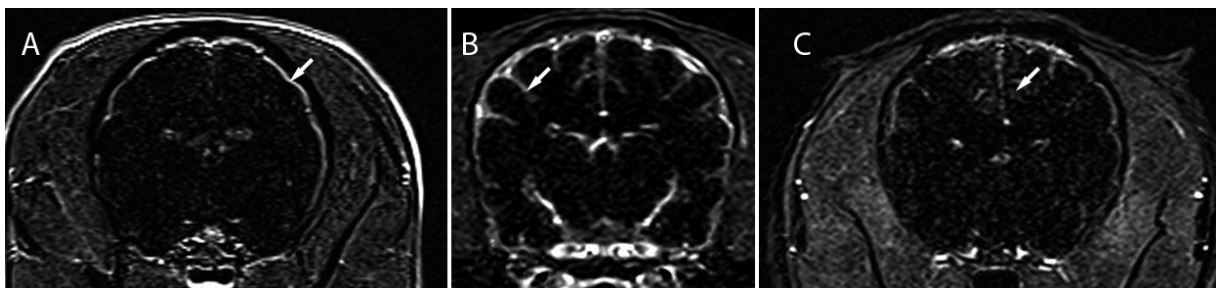


Abb. 3: Subtraktionsstudien von T1-gewichteten MR-Aufnahmen vor und nach intravenöser Kontrastmittelgabe in Transversalebene mit pachymeningealer (Pfeil) (A), pachy- und leptomeningealer (Pfeil) (B) sowie pachyleptomeningealer und kortikaler (Pfeil) (C) Kontrastmittelanreicherung.

Bei elf Hunden war eine Kontrastmittelanreicherung entlang der Innenauskleidung der Ventrikel vorhanden. Eine ependymale Kontrastmittelanreicherung kam in keinem Fall ohne gleichzeitige meningeale oder intraaxiale Kontrastmittelanreicherung vor.

In vier Fällen waren periventrikulär lokalisierte Signalalterationen in der flüssigkeitssensitiven Sequenz vorhanden, wobei in zwei der Fälle ebenfalls eine intraaxiale Kontrastmittelanreicherung vorlag. Diese gingen jedoch nur in einem Fall mit einer ependymalen Kontrastmittelanreicherung einher, ein weiterer zeigte zwar keine Kontrastmittelanreicherung, jedoch eine FLAIR-Hyperintensität im Bereich der inneren Auskleidung des Aquäduktus mesencephali.

Neun Hunde zeigten symmetrische Hyperintensitäten in der flüssigkeitssensitiven Sequenz. Diese waren im Bereich des *Telencephalons* (n = 8), des *Diencephalons* (n = 1), des *Mesencephalons* (n = 1), des *Metencephalons* (n = 2) und des *Myelencephalons* (n = 1) lokalisiert. Im *Telencephalon* waren dabei vor allem kortikale (n = 5) und subkortikale graue Substanz (n = 3), seltener die weiße Substanz (n = 2) involviert. Bei drei dieser Hunde war der Hippocampus betroffen, bei weiteren zwei Hunden waren die Hyperintensitäten zentral bis paramedian gelegen. Drei der Hunde wiesen an denselben Lokalisationen intraaxiale, sechs Hunde zusätzliche meningeale Kontrastmittelanreicherungen auf.

In sechs Fällen wurden fokale intraaxiale Massen, welche sich in der T1-W hypointens und in den flüssigkeitssensitiven Sequenzen hyperintens darstellten, sowie eine periphere bzw. ringförmige Kontrastmittelanreicherung zeigten, gefunden. Bei fünf dieser Hunde lagen keine weiteren intraaxialen Veränderungen in der flüssigkeitssensitiven Sequenz oder Kontraststudie im Sinne einer multifokalen Verteilung vor. Vier Hunde hatten eine begleitende meningeale Kontrastmittelanreicherung. Neoplastische und entzündliche Läsionen teilen sich viele Eigenschaften in der MR-Untersuchung. Besonders das Erscheinungsbild einer MUO weist oft große Ähnlichkeiten mit dem von Gliomen auf (105). Eine multifokale Lokalisation bzw. die Beteiligung der kontralateralen Gehirnhälfte ist eher mit dem Vorliegen einer entzündlichen als neoplastischen Ätiologie assoziiert (105,106), weshalb bei einem Hund der Verdacht einer MUO vorlag. Bei den Hunden mit fokalen oder flächigen Läsionen konnte keine Zuordnung erfolgen.

Bei elf Hunden lagen neben den intrakraniellen Veränderungen auch extrakranielle Veränderungen vor. Fünf Hunde zeigten Kontrastmittelanreicherungen oder hyperintenses Material in der flüssigkeitssensitiven Sequenz innerhalb der Bulla tympanica in Verbindung mit angrenzenden intraaxialen Veränderungen (n = 4) und/oder meningealer

Kontrastmittelanreicherung (n = 4). Die intraaxialen Veränderungen bestanden aus fokalen (n = 3) oder flächigen (n = 1) intraaxialen Hyperintensitäten in der flüssigkeitssensitiven Sequenz bzw. fokaler (n = 1) oder flächiger (n = 1) Kontrastmittelanreicherung in der Kontraststudie. In einem Fall war die Kontraststudie und damit die meningeale Kontrastmittelanreicherung nicht beurteilbar, in einem weiteren waren nur meningeale, keine intraaxialen Veränderungen nachweisbar. Drei Hunde mit meningealer Kontrastmittelanreicherung und in zwei Fällen zusätzlichen multifokalen intraaxialen Veränderungen wiesen Kontrastmittelanreicherungen oder hyperintenses Material in der flüssigkeitssensitiven Sequenz im Bereich des Cavum nasi bzw. der Sinus paranasales auf. Weitere drei Hunde mit meningealer Kontrastmittelanreicherung und in zwei Fällen zusätzlichen fokalen bzw. flächigen intraaxialen Hyperintensitäten in der Flüssigkeitssensitiven Sequenz wiesen Veränderungen der umgebenden Schädelknochen und Muskulatur auf.

Insgesamt zeigten 96 Hunde Hyperintensitäten in der flüssigkeitssensitiven Sequenz oder meningeale oder intraaxiale pathologische Kontrastmittelanreicherung und erfüllten damit die Kriterien für die Beurteilung „MR-positiv“. 81 dieser Fälle wurden als am wahrscheinlichsten entzündlich interpretiert, wobei jeweils ungefähr die Hälfte der Fälle im Zeitraum 2014–2018 (n = 42) bzw. Zeitraum 2019–2023 (n = 39) lagen. In insgesamt 15 Fällen wurde die Verdachtsdiagnose einer Enzephalitis, in 16 Fällen einer Meningitis und in 50 Fällen einer Meningoenzephalitis gestellt. Zwei Fälle wurden, unter anderem durch zur Hilfenahme einer Diffusionsgewichtung, als am wahrscheinlichsten vaskulär bedingt eingeordnet. In dreizehn Fällen wurde eine entzündliche und eine nicht-entzündliche Ätiologie als gleichermaßen wahrscheinlich eingestuft.

Bei 59 der MR-positiven Fälle wurde eine Liquorentnahme durchgeführt, wobei zwei Fälle ausgeschlossen wurden, da der Abstand zwischen MR-Studie und Liquorentnahme mehr als vier Tage auseinander lagen. Eine Erhöhung des Totalproteins > 48 mg/dl lag bei 24 Hunden vor, davon zeigten neun Hunde eine albuminozytologische Dissoziation. Bei 39 Hunden konnte eine Liquorpleozytose festgestellt werden. Allerdings wurden sechs Fälle mit Liquorpleozytose aufgrund einer Blutkontamination ausgeschlossen. In zwei Fällen gab es im zytologischen Befund Hinweise auf ein zerebrales Lymphom in der Zytologie, bei einem der beiden lag ebenfalls eine Monoklonalität in der PCR für das Antigen Rezeptorarrangement (PARR) vor.

Informationen über die klinischen Symptome waren bei 89 der MR-positiven Hunde bekannt, und bei 88 Hunden waren Symptome vorhanden, welche mit einer zerebralen, zerebellären oder einer den Hirnstamm betreffenden Neurolokalisation vereinbar waren. Bei 21 dieser Hunde wurde die neurologische Untersuchung jedoch nicht an einer Fachabteilung des Tierspitals der Veterinärmedizinischen Universität selbst, sondern von überweisenden tierärztlichen Fachpersonen durchgeführt, oder die Informationen über die klinischen Symptome stammten ausschließlich aus dem Anamnesegespräch. Nur ein Hund, der neurologisch untersucht wurde, zeigte keine Symptome. Am häufigsten waren Veränderungen des Ganges ($n = 69$), Kopfnervenausfälle oder Blindheit ($n = 55$), Veränderungen der Körperhaltung ($n = 51$), epileptiforme Anfälle, Myoklonien oder Tremor ($n = 43$) und Veränderungen des Allgemeinverhaltens ($n = 43$) vermerkt. Eine Hyperthermie war bei zwölf Hunden auffällig. Ein Hund (mit der pathohistologischen Diagnose eines intrakraniellen Empyems) zeigte als deutlichstes Symptom Schmerzhaftigkeit im Kopfbereich.

Die Kriterien der klinischen Diagnose einer entzündlichen Gehirnerkrankung trafen folglich bei insgesamt 33 Hunden zu. Abzüglich der sechs Fälle, in denen aufgrund einer positiven pathohistologischen Untersuchung oder eines Erregernachweises eine definitive Diagnose gestellt werden konnte, wurden 27 Hunde, davon 14 im Zeitraum 2014–2018 und dreizehn im Zeitraum 2019–2023, zu dieser Gruppe gezählt. Hierunter fielen auch Fälle, welche in der MR-Studie als entzündlich oder metabolisch ($n = 2$), entzündlich oder neoplastisch ($n = 2$), entzündlich oder vaskulär ($n = 1$) oder entzündlich oder andere ($n = 1$) beurteilt wurden. Bei einem Tier, das anhand der MR-Studie als negativ beurteilt wurde, lag ebenfalls eine erhöhte Zellzahl von 26,7 Zellen/ μl und eine positive Pandyreaktion in Kombination mit neurologischen Symptomen vor.

Eine postmortale pathohistologische Untersuchung wurde bei 5 Hunden durchgeführt und war in allen Fällen positiv. Zu den gestellten Diagnosen zählten GME ($n = 2$), NME ($n = 2$) und idiopathische hypertrophe Pachymeningitis ($n = 1$). Bei einem Hund wurde im Zuge eines chirurgischen Eingriffs eine Probenentnahme und anschließende zytologische Untersuchung durchgeführt. Das Ergebnis stand im Einklang mit dem intraoperativ beschriebenen Vorliegen eines Empyems, welches vermutlich epidural, differentialdiagnostisch subdural lokalisiert war. Bei einem einzigen Fall aus der Stichprobe, die sich nach der Stichwortsuche ergab, lag eine

weitere pathohistologische Untersuchung vor, wobei keine entzündliche Erkrankung des Gehirns festgestellt werden konnte, was im Einklang mit der negativen Bewertung der MR-Studie steht.

Direkte oder indirekte Erregernachweise wurden in insgesamt 16 Fällen eingeleitet (sieben im Zeitraum 2014–2018, neun im Zeitraum 2019–2023). Dazu gehörten Nukleinsäurenachweise des caninen Staupevirus ($n = 4$), des FSME-Virus ($n = 3$), von *Toxoplasma gondii* und *Neospora caninum* ($n = 4$) und bakterielle ($n = 6$) bzw. mykotische Kulturen ($n = 1$) aus dem LC. Weiters wurden Antigennachweise des caninen Staupevirus ($n = 2$) und Antikörpernachweise auf das canine Staupevirus ($n = 1$), auf das FSME-Virus ($n = 4$), auf *Brucella canis* ($n = 1$) und auf *Toxoplasma gondii* und *Neospora caninum* ($n = 2$) durchgeführt. Es gab jeweils einen positiven Nachweis des caninen Staupevirus und des FSME-Virus in der PCR und einen positiven FSME-Virus-Antikörpernachweis aus dem LC. Alle drei positiven direkten bzw. indirekten Erregernachweise wurden im Zeitraum 2019–2023 gestellt.

Somit konnte bei insgesamt neun Fällen die definitive Diagnose einer entzündlichen Gehirnerkrankung gestellt werden, davon vier im Zeitraum 2014–2018 und fünf im Zeitraum 2019–2023.

Keiner der durchgeführten Fisher's Exact Tests ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Zeiträumen 2014–2018 und 2019–2023, weshalb die Nullhypothese (Odds Ratio = 1) in keinem der Fälle abgelehnt wurde. Die nominalen p-Werte lagen bei 0,07 (Verdachtsdiagnose), 0,67 (klinische Diagnose) und 1 (definitive Diagnose), die p-Werte nach der Bonferroni-Holm-Korrektur bei 0,221 (Verdachtsdiagnose), und 1 (klinische Diagnose und definitive Diagnose).

Abb. 4 zeigt die Verteilung der Fälle ohne und mit der jeweiligen Diagnose (Verdachtsdiagnose, klinische Diagnose und definitive Diagnose).

Zusammenfassend lagen in beiden Zeiträumen annähernd gleich viele Fälle mit entzündlichen Erkrankungen des Gehirns vor.

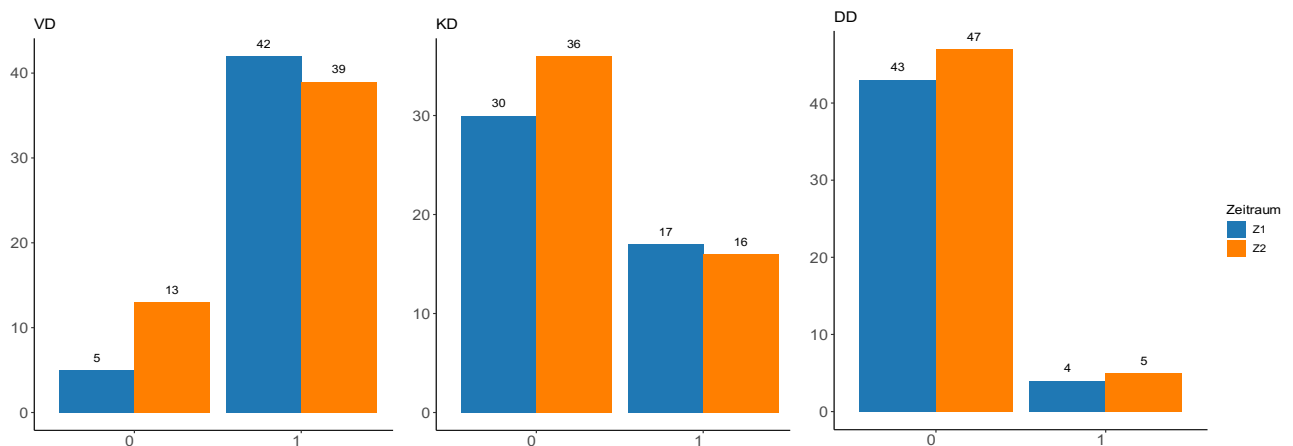


Abb. 4: Barplots zur Darstellung der Häufigkeit der Fälle mit Verdachtsdiagnose, klinischer und definitiver Diagnose (1 = positiv, 2 = negativ) in den beiden Zeiträumen (Z1 = 2014–2018, Z2 = 2019–2023).

- VD Verdachtsdiagnose Meningoenzephalitis unbekannter Genese (MR-Studie)
 KD Klinische Diagnose entzündliche Gehirnerkrankung (Klinik, MR-Studie und Liquoranalyse)
 DD Definitive Diagnose entzündliche Gehirnerkrankung (Pathohistologische Untersuchung, positiver Erregernachweis)

3.1. Übersicht über die Anzahl an durchgeführten MR-Untersuchungen

Im Folgenden wird ein Überblick über die Gesamtzahl an durchgeführten MR-Untersuchungen des Kopfes bei Kleintieren im Allgemeinen sowie bei Hunden mit Liquorpleozytose oder einer in der pathohistologischen Untersuchung festgestellten entzündlichen Erkrankung des Gehirns im Speziellen an der Kleintierklinik der Veterinärmedizinischen Universität Wien gegeben.

Insgesamt wurden in den Jahren 2014–2018 und 2019–2023 annähernd gleich viele MR-Untersuchungen des Kopfes durchgeführt. Im ersten Zeitraum wurden abzüglich des Jahres 2015, in dem aufgrund einer Systemumstellung keine Informationen über die Fallzahlen bereitstehen, 870 MR-Untersuchungen des Kopfes verzeichnet (107–111). Im zweiten Zeitraum wurden, ohne aufgrund der fehlenden Daten das Jahr 2020 zu zählen, 876 MR-Untersuchungen des Kopfes durchgeführt (111–113).

In der Tab. 2 ist im Zeitraum 2014–2023 die Anzahl an jährlich durchgeführten MR-Untersuchungen des Kopfes und die Anzahl jener Fälle, die die Kriterien für das Vorliegen einer Verdachtsdiagnose einer MUO (VD), einer klinischen (KD) oder definitiven Diagnose einer entzündlichen Gehirnerkrankung (DD) erfüllten, dargestellt.

Tab. 2: Übersicht über die Anzahl der im Zeitraum 2014–2023 durchgeführten MR-Untersuchungen des Kopfes sowie der Fälle mit Verdachtsdiagnose, klinischer und definitiver Diagnose einer entzündlichen Gehirnerkrankung.

Jahr	MR-Untersuchungen des Kopfes	VD	KD	DD
2014	178	3	2	2
2015	Nicht bekannt	8	1	0
2016	268	7	4	2
2017	214	2	6	0
2018	210	6	4	0
Zwischensumme 2014–2018	870	42	17	4
2019	286	6	2	1
2020	Nicht bekannt	4	5	1
2021	181	6	1	0
2022	240	2	6	3
2023	169	7	2	0
Zwischensumme 2019–2023	876	39	16	5

VD Verdachtsdiagnose Meningoenzephalitis unbekannter Genese (MR-Studie)

KD Klinische Diagnose entzündliche Gehirnerkrankung (Klinik, MR-Studie und Liquoranalyse)

DD Definitive Diagnose entzündliche Gehirnerkrankung (Pathohistologische Untersuchung, positiver Erregernachweis)

Im Zeitraum 2014–2018 trat bei 52 Hunden, im Zeitraum 2019–2023 dagegen bei 76 Hunden eine Liquorpleozytose auf. Von diesen gehörten jeweils zwölf bzw. 15 Hunde zur vorliegenden Studienpopulation. Die TIS-Suche auf eine Liquorpleozytose konnte allerdings nur jene Befunde erheben, die im Zentrallabor ausgestellt wurden, nicht aber jene, bei denen die Liquoruntersuchung von den zuständigen Neurologen selbst durchgeführt wurde. Dies erklärt, warum dreizehn Hunde mit Liquorpleozytose aus der Studienpopulation hier nicht erfasst werden konnten. Bei 53,8 % der Hunde im Zeitraum 2014–2018 ($n = 28$) und bei 76,3 % im

Zeitraum 2019–2023 ($n = 58$) wurde eine MR-Untersuchung durchgeführt, die die Region des Kopfes beinhaltete. In weiteren 7,7 % der Fälle im Zeitraum 2014–2018 bzw. 7,9 % der Fälle im Zeitraum 2019–2023 wurde nur die Wirbelsäule, nicht aber der Kopf magnetresonanztomographisch untersucht. In 22 Fällen, die durch die Stichwortsuche der vorliegenden Studie nicht erfasst wurden, beschrieb der MR-Befund die Verdachts- oder Differenzialdiagnose einer entzündlichen Erkrankung des Gehirns.

Es lagen im Zeitraum von 2014–2023 19 pathohistologische Befunde einer entzündlichen Erkrankung des Gehirns vor, welche von der Abteilung für Neurologie und Intensive Care Unit angefordert wurden, wobei sich vier Fälle mit der Studienpopulation überschneiden. In drei Fällen wurde allerdings nur eine pathologische Sektion, keine histologische Untersuchung durchgeführt. Im Zeitraum 2014–2018 ist bei acht von elf (72,7 %), im Zeitraum 2019–2023 bei zwei von acht (25 %) dieser Fälle eine vorangegangene MR-Untersuchung des Kopfes verzeichnet. In insgesamt 90 % der zehn durchgeführten MR-Untersuchungen wurde im MR-Befund eine Veränderung beschrieben und in 60 % eine entzündliche Erkrankung des Gehirns als Verdachts- oder Differenzialdiagnose erwähnt. In einem Fall war die Beurteilung aufgrund eines Mikrochips jedoch stark beeinträchtigt.

4 Diskussion

Es gibt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Fallzahlen der beiden Zeiträume. Der relative Anteil der Fälle mit Verdachtsdiagnose, klinischer oder definitiver Diagnose einer entzündlichen Erkrankung des Gehirns bei Hunden von den insgesamt durchgeführten MR-Untersuchungen des Kopfes betrug im Zeitraum 2014–2018 rund 5,1 %, im Zeitraum 2019–2023 rund 4,9 %. Die jährlichen Schwankungen lagen zwischen 3,4 und 5,3 %, wie in Tab. 3 dargestellt.

Tab. 3: jährlicher relativer Anteil der Fälle mit Verdachtsdiagnose (VD), Klinischer (KD) oder Definitiver Diagnose (DD) einer entzündlichen Gehirnerkrankung bei Hunden an der Gesamtzahl an durchgeführten MR-Untersuchungen des Kopfes

Jahr	Relativer Anteil (Prozent)
2014	3,4
2015	Nicht bekannt
2016	4,1
2017	3,7
2018	4,8
2019	3,1
2020	Nicht bekannt
2021	3,9
2022	3,8
2023	5,3

Die Hypothese, dass die Prävalenz von entzündlichen Gehirnerkrankungen gestiegen wäre, wird damit verworfen. Dies steht in Einklang mit einer Studie in England, bei welcher ebenfalls keine Zunahme der Meningoenzephalitis-Fallzahlen im Verlauf der Jahre festgestellt wurde (9).

Die Anzahl der diagnostizierten entzündlichen Erkrankungen des Gehirns ist abhängig von der Frequenz der Anwendung der entsprechenden diagnostischen Methoden. Es wäre möglich, dass sich die Fallzahlen zwar verändert haben, diese Ergebnisse jedoch durch eine gleichzeitige verminderte oder vermehrte Durchführung von MR-Untersuchungen verfälscht wurden. Besitzerwunsch oder Kostenlimitation, Anästhesierisiko, zeitliche Dringlichkeit bzw. fehlende

Verfügbarkeit von zeitnahen Terminen sind Faktoren, die hierbei eine Rolle spielen können. In einigen Fällen – beispielsweise bei Verdacht auf virale Enzephalitiden – können andere diagnostische Verfahren wie neurologische Untersuchung, Liquoranalyse und direkte oder indirekte Erregernachweise als ausreichend angesehen werden, ohne auf eine MR zurückzugreifen (11). Da die Anzahl an durchgeführten MR-Untersuchungen bei Fällen mit Liquorpleozytose im Zeitraum 2019–2023 im Vergleich zum Zeitraum 2014–2018 tendenziell steigend war, ist es jedoch unwahrscheinlich, dass die Stagnation der Fallzahlen auf eine verminderte Durchführung von MR-Untersuchungen bei Verdachtsfällen zurückzuführen ist.

Die Diskrepanz zwischen der Stagnation der Fallzahlen der in dieser Studie identifizierten Hunde und der Steigerung der Fallzahlen der Hunde mit Liquorpleozytose kann dementsprechend auch nicht auf die Frequenz der Durchführung einer MR-Untersuchung zurückgeführt werden. Allerdings ist eine Liquorpleozytose nicht spezifisch für eine primäre entzündliche Gehirnerkrankung, sondern kann im Zuge anderer Krankheitsentitäten, wie beispielsweise Neoplasien auftreten (66,67,71). Die Steigerung der Liquorpleozytose-Fälle könnte daher auch in der Veränderung der Häufigkeit anderer Erkrankungen begründet sein. Außerdem wurden bei den Fällen mit Liquorpleozytose nur jene Fälle erfasst, die im Zentrallabor befundet wurden. Es wäre möglich, dass ein ungleicher Anteil an Fällen im Vergleich der beiden Zeiträume durch die verantwortlichen Neurologen selbst durchgeführt wurde. Weiters könnte es eine Rolle spielen, dass nicht alle Fälle mit entzündlicher Gehirnerkrankung durch die Stichwortsuche in den MR-Befunden erfasst wurden.

Die Stagnation der Fallzahlen steht im Gegensatz zum Bericht anderer Autor:innen, dass die Anzahl an diagnostizierten nicht-infektiösen Entzündungen des Gehirns seit 1990 zunehme (13). Diese Steigerung stünde im Einklang mit der Vermutung, dass – wie beim Menschen berichtet (12) – die Prävalenz autoimmuner Erkrankungen auch bei Haustieren steigend sei (13). Die Autor:innen führen als weitere mögliche Erklärung für den Anstieg an, dass die Erkrankungen verstärkt in den Fokus der medizinischen Aufmerksamkeit gerückt sind, mitunter aufgrund der wachsenden Bedeutung der MR in der Veterinärmedizin (13). Auch wenn diese Annahme für den gesamten Zeitraum seit den 1990er Jahren plausibel erscheint, wurde in den in dieser Studie untersuchten Zeiträumen keine Zunahme der MR-Aufnahmen der Kopfreion von Hund und Katze festgestellt. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass zunehmend mehr

Tierkliniken eigene Magnetresonanztomographen erworben haben könnten, was zu einer breiteren Verteilung der Fälle führen könnte. Außerdem könnte die zunehmende Beliebtheit von kleinen bzw. Zwerghunderassen, die bekanntlich besonders häufig von MUOs betroffen sind, eine Rolle spielen (13). Auch in dieser Studie zählen Chihuahua, Mops, Französische Bulldogge und Yorkshire zu den am häufigsten vertretenen Rassen. In Österreich ist keine umfassende Statistik zur Anzahl an registrierten Hunden nach Rassen verfügbar. In Deutschland konnte seit 2009 jedoch kein Aufwärtstrend der jährlichen Registrierungen der genannten Rassen verzeichnet werden (114).

Die untergeordnete Rolle der infektiösen Agentien an der Gesamtheit der entzündlichen Gehirnerkrankungen, wie in der Literatur beschrieben (7–9), spiegeln auch die vorliegenden Ergebnisse wider, wobei die Aussagekraft aufgrund der geringen Anzahl an durchgeführten Erregernachweisen stark eingeschränkt ist. Insgesamt konnte nur in drei Fällen ein Erreger nachgewiesen werden, wobei bei 16 Hunden mit potenziell entzündlichen Veränderungen in der MR-Untersuchung Erregernachweise durchgeführt wurden. Dies könnte – wie bereits erwähnt – daran liegen, dass Patienten, bei denen eine infektiöse Ursache vermutet wurde, zugunsten anderer diagnostischer Verfahren keiner MR-Untersuchung unterzogen wurden und daher nicht in diese Studienpopulation inkludiert wurden. Jedenfalls erfolgte unter den Patienten der Studienpopulation kein standardisierter Ausschluss von infektiösen Erregern – womöglich aus Kosten- oder Zeitgründen, womöglich mangels einheitlicher Vorgehensweisen oder womöglich da die zuständigen Kliniker:innen aufgrund anderer Befunde den Erregernachweis nicht als sinnvoll erachteten. Außerdem sind falsch-negative Ergebnisse möglich. Es ist beispielsweise bekannt, dass bakterielle Kulturen aus Liquorproben häufig keinen Nachweis von Bakterien erlauben (25,32). Faktoren wie eine Verzögerung zwischen der Virusvermehrung im Gehirn, dem Auftreten von Symptomen und schließlich der Liquorentnahme sowie Vorbehandlungen mit Antiinfektiva könnten in einer zu geringen Erregerlast unterhalb der Nachweisgrenze resultieren. Vor allem bei Erregern mit einer raschen Clearance im Gehirn, wie beispielsweise dem FSME-Virus, gestaltet sich der Nachweis *ante mortem* oft schwierig (11). Auch der Antikörpernachweis gegen das FSME-Virus kann selbst in Fällen mit massiver Enzephalitis negativ ausfallen, weshalb manchmal erst die postmortale Untersuchung Aufschluss über die Ätiologie geben kann (11). Des Weiteren könnten Fehler in Probenentnahme, -verarbeitung, -transport und -lagerung zu falsch negativen Ergebnissen

führen. Erschwerend kommt dazu, dass möglicherweise noch unbekannte Erreger in den Routineuntersuchungen nicht erfasst werden (115). Beispielsweise wurde das canine Vesivirus bei Hunden mit Enzephalitis gefunden, das möglicherweise neuropathogen sein könnte, dessen Rolle jedoch nicht abschließend geklärt ist (116).

Dementsprechend kann in dieser Studie auch keine Bestätigung für die – auch in der Humanmedizin bestehende – Annahme, dass infektiöse Meningoenzephalitiden aufgrund von Klimawandel und der damit einhergehenden Ausbreitung von Vektoren und Pathogenen eine zunehmend größere Gefahr darstellen (117), gefunden werden.

Die Fallzahlen von beispielsweise FSME beim Menschen sind trotz der hohen Durchimpfungsrate im Jahr 2020 unter Einfluss von klimatischen Veränderungen zum einen und der COVID-19 Pandemie und der damit einhergehenden Veränderung der Freizeitgestaltung der Bevölkerung zum anderen gestiegen (17,118). In den darauffolgenden Jahren wurde ein erneuter leichter Abfall der Fallzahlen vermerkt (118). Hunde sind zwar anfällig für eine Infektion und ihre Seroprävalenz korreliert mit der Inzidenzrate des Menschen (20), sie sind der Ausprägung einer klinischen Erkrankung gegenüber jedoch widerstandsfähiger als der Mensch (19,119). Dennoch sind hohe Fallzahlen an FSME bei Hunden in mehreren europäischen Ländern beschrieben (116,120). Vor allem in endemischen Gebieten handelt es sich um eine wichtige Differenzialdiagnose bei neurologischen Symptomen, die wohl unterdiagnostiziert ist (116,119,120). In der vorliegenden Studie konnten, obwohl Österreich als eine der am meisten betroffenen Regionen Europas gilt (121), nur in zwei Fällen Antikörper gegen das FSME-Virus oder das Virus selbst nachgewiesen werden. Die Anzahl ist geringer als die FSME-Fallzahlen in früheren Untersuchungen bei Hunden in Österreich (15), was jedoch erneut auf das Studiendesign zurückzuführen sein kann. Auch wenn MR-Untersuchung bei an FSME erkrankten Hunden nicht standardmäßig angewendet werden, können jedoch bei einem beträchtlichen Anteil der Tiere Läsionen in der MR gefunden werden (122). In dieser Studie wurden in neun Fällen symmetrische Veränderungen in der flüssigkeitssensitiven Sequenz gefunden, in sieben dieser Fälle waren unter anderem Strukturen wie die graue Substanz des *Telencephalons* bzw. *Diencephalons* – inklusive des *Hippocampus* und der Basalganglien – oder der Hirnstamm betroffen. Dies würde zu den beschriebenen MR-Veränderungen bei an FSME erkrankten Hunden passen (122,123),

obwohl einige weitere Differenzialdiagnosen bei symmetrischen Läsionen in Frage kommen. In erster Linie werden metabolische, toxische und degenerative Erkrankungen, wie beispielsweise Vitaminmängel (124) oder osmotische Demyelinisierung (125), mit symmetrischen Läsionen assoziiert (126,127). Einer der Hunde mit bilateral symmetrischen kortikalen Hyperintensitäten im Temporallappen in der flüssigkeitssensitiven Sequenz zeigte Krampfanfälle. Im Zuge dieser können, ähnlich dem Menschen, auch beim Hund reversible, zum Teil bilaterale Veränderungen des piriformen und Temporallappens auftreten (127,128). Von den sieben Tieren mit passenden MR-Veränderungen wurde nur bei einem Tier auf das FSME-Virus getestet, wobei abnorm hohe IgG, IgM und IgA Antikörper gegen das FSME-Virus im LC nachgewiesen wurden. Das Tier zeigte Veränderungen des Allgemeinverhaltens, der Körperhaltung und des Ganges, jedoch war in der Krankengeschichte keine Hyperthermie vermerkt. Außerdem war eine Liquorpleozytose (105 Zellen/ μ l) und ein erhöhter Proteingehalt auffällig (192 mg/dl). Laut dem European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) gilt u.a. der Nachweis von FSME-spezifischen IgM-Antikörpern im LC in Kombination mit passenden klinischen Symptomen, beim Menschen als diagnostisch (129). In der Veterinärmedizin wird die Detektion von IgM-Antikörpern oder der vierfache Anstieg von IgG-Antikörpern in paarigen Serumproben zum Teil als bestätigend für die Diagnose (119) angesehen. Dennoch sollte die Interpretation von Antikörpernachweisen, die grundsätzlich für einen Kontakt zwischen infektiösem Agens und Hund, aber nicht zwangsläufig für einen kausalen Zusammenhang sprechen, mit Vorsicht erfolgen. Dies ist v.a. der Fall, wenn eine Seroprävalenz von $> 30\%$ in der Hundepopulation vorliegt (119). In Österreich sind keine aktuellen Zahlen bekannt, eine Studie aus dem Jahr 2003 zeigte aber eine Seroprävalenz von 24% (130). Andere Literaturstellen sprechen bei der Kombination aus Klinik und Antikörpernachweisen nur von einer Verdachtsdiagnose (15), was die Einordnung des Falles als definitive Diagnose in dieser Studie in Frage stellt. Das Tier, das einen positiven Nukleinsäurenachweis aufwies, zeigte Hyperthermie und eine vestibulocerebelläre Ataxie mit Hypermetrie als leitende Symptome und wies eine lymphozytäre Liquorpleozytose (180 Zellen/ μ l) und einen erhöhten Proteingehalt (51,8mg/dl) auf. Allerdings waren keine intraaxialen Veränderungen, aber eine pachymeningeale Kontrastmittelanreicherung in der MR-Untersuchung auffällig. Das steht im Gegensatz zu den in der Literatur beschriebenen

Fällen, in denen keine (34), bzw. nur milde (123) meningeale Kontrastmittelanreicherungen gefunden wurden.

Ein Hund wies einen positiven Nukleinsäurenachweis auf das canine Staupevirus auf. Die MR-Untersuchung ergab multifokale, bilaterale Hyperintensitäten in der grauen Substanz des *Telencephalons*, die zum Teil mit Kontrastmittel anreicherten – passend zu den Beschreibungen anderer publizierter Fälle (131). Außerdem wies der Hund Kontrastmittelanreicherungen im Bereich der Auskleidung des *Cavum nasi* und der Stirnhöhlen sowie dem nasalen Teil der *Pachymeninx* auf. Das Tier zeigte unter anderem epileptiforme Anfälle, Gesichtszuckungen, Intentionstremor und Hypersalivation sowie eine Liquorpleozytose (10 Zellen/ μ l). Die geringe Anzahl identifizierter Staupeinfektionen im Vergleich zu den Fallzahlen Anfang der 2000er Jahre (11) könnte neben der Einschränkung des Studiendesigns mit der hohen Durchimpfungsrate zusammenhängen. Denn auch bei einer Studie mit gesunden bzw. respiratorisch erkrankten Hunden aus Österreich wurde das canine Staupevirus in keinem Fall bzw. äußerst selten nachgewiesen (132). Dennoch besteht das Risiko einer Staupevirusinfektion, insbesondere in Fällen mit unzureichendem Impfschutz (11) und in Hinblick auf Reiseverkehr (11) und Übertragung durch heimische Wildtiere (15).

Es muss weiters beachtet werden, dass regionale Unterschiede im Vorkommen von entzündlichen Gehirnerkrankungen möglich sind. Es ist anzunehmen, dass die meisten Hunde dieser Studie aus Regionen in der Nähe des Tierspitals stammten, jedoch war es aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht möglich, diese Information zu erfassen. Es benötigt weiterer Untersuchungen, um die geografische Verteilung der entzündlichen Gehirnerkrankungen zu analysieren. Von Interesse wäre beispielsweise, ob sich die Herkunft oder der Aufenthalt der Patienten mit Regionen überschneidet, in denen ein hohes Vorkommen an Zecken oder anderen Vektoren besteht, oder ob die Tiere aus städtischen oder ländlichen Regionen stammen. Denn auch wenn Vektoren, wie beispielsweise Zecken, auch in Städten eine bedeutende Rolle spielen, ist anzunehmen, dass in ländlichen Gebieten bzw. Regionen mit geringerer Verbauung eine größere Zahl an Zecken gefunden werden kann (133). Zwischen immunvermittelten Erkrankungen und einer urbanen Umgebung, bzw. zwischen dem Auftreten von GME und der Bevölkerungsdichte konnte dagegen kein Zusammenhang gefunden werden (134,135).

4.1 Einschränkungen der Studie

Die vorliegende Studie weist klarerweise Einschränkungen aufgrund ihrer retrospektiven Natur – und folglich einer Abhängigkeit von den im Tierspitalinformationssystem (TIS) aufgezeichneten Daten sowie einer fehlenden Standardisierung der diagnostischen Maßnahmen – auf. So konnten die Ergebnisse der allgemein-klinischen und neurologischen Untersuchung nicht einheitlich erfasst werden. Die Befunde wurden sowohl von Spezialisten im Gebiet der Neurologie, von Spezialisten in anderen Fachgebieten sowie von Allgemeinmediziner:innen erhoben. Zum Teil waren ausschließlich Informationen über die klinischen Symptome von den zuweisenden tierärztlichen Fachpersonen oder aus der Anamnese vorhanden. Weiters stehen nicht bei allen MR-positiven Tieren Ergebnisse von anschließenden Liquoranalysen oder Erregernachweisen zur Verfügung. In einigen Fällen ist dies der Tatsache geschuldet, dass Patienten nur zur MR an die Abteilung für Bildgebende Diagnostik der Veterinärmedizinische Universität Wien überwiesen wurden und alle weiteren Untersuchungen in einer externen Tierklinik oder tierärztlichen Ordination durchgeführt wurden, deren Ergebnisse für diese Studie nicht zur Verfügung stehen ($n = 14$). In anderen Fällen war die Risiko-Nutzen Abwägung nicht gerechtfertigt. Gab es beispielsweise klinische oder magnetresonanztomographische Hinweise auf einen erhöhten intrakraniellen Druck, stellte das eine Kontraindikation für eine Liquorentnahme dar. Natürlich muss im klinischen Alltag hinsichtlich der für die Patientenbesitzer entstehenden Kosten häufig auch ein Kompromiss gefunden werden, der eine Reduktion der diagnostischen Schritte auf das Notwendigste zur Folge hat, was in manchen Fällen als Erklärung herangezogen werden kann. In manchen Fällen war die Ursache nicht aus dem TIS ablesbar. Weiters war bei ungefähr 40 % der Patienten eine Vorbehandlung mit Glukokortikoiden und/oder Antibiotika bekannt, bei einem Großteil der restlichen Tiere konnte eine solche nicht sicher ausgeschlossen werden. Das könnte einen Einfluss auf die Ergebnisse der diagnostischen Verfahren gehabt haben. Eine Bestätigung der Diagnose durch eine postmortale pathohistologische Untersuchung war nur in wenigen Fällen verfügbar. Ein Vorteil hierbei ist jedoch, dass nicht nur Fälle mit letalem Ausgang inkludiert werden konnten, sondern auch Fälle mit leichtem Krankheitsverlauf.

Durch die Auswahl der Patienten anhand der Stichwortsuche in den MR-Befunden muss bedacht werden, dass weder Fälle, in denen entzündliche Veränderungen im Befund beschrieben wurden, ohne die in der Studie gewählten Begriffe zu nutzen, noch Fälle mit falsch-

negativ interpretierten MR-Untersuchungen berücksichtigt werden konnten. Weiters konnten keine Fälle inkludiert werden, bei denen aus diversen Gründen (beispielsweise aufgrund eines erhöhten Anästhesierisikos bei schlechtem Allgemeinzustand des Patienten, Kostenlimitation der Besitzer etc.) keine MR-Untersuchung durchgeführt wurde.

Mit der Subtraktionsstudie wurde eine Methode gewählt, die die Erkennung von pathologischer Kontrastmittelanreicherung erleichtert (73,83). Durch die Anwendung von dynamischen Kontraststudien sind die akquirierten Subtraktionsdaten sehr valide. Die strengen Einschlusskriterien resultieren in einer hohen Sicherheit für eine tatsächlich vorliegende pathologische meningeale Kontrastmittelanreicherung. Allerdings ist eine solche meningeale Kontrastmittelanreicherung nicht spezifisch für eine primäre entzündliche Gehirnerkrankung, da Neoplasien, wie Lymphome und histiozytäre Sarkome, ebenfalls mit einer meningealen Kontrastmittelanreicherung einhergehen können (136,137). Weiters weist die MR-Untersuchung eine geringe Sensitivität in der Erkennung meningealer Erkrankungen auf (78). In mehreren Fällen traten Chemical Shift Artefakte entlang des Frequenzgradienten bzw. Fett/Wasser-Gradienten am Übergang zwischen Gehirn und Liquor – in Form eines schmalen signalreichen Bandes mit gegenüberliegendem Signalausfall – auf, welche die Beurteilung erschwerten. Die Nutzung von flüssigkeitssensitiven Sequenzen, wie der FLAIR-Sequenz, hat die höchste Sensitivität um intrakranielle Läsionen zu erkennen (76,77). Eine intraaxiale Läsion, welche sich in der FLAIR hyperintens darstellt und/oder eine Kontrastmittelanreicherung aufweist, ist jedoch ebenfalls nicht spezifisch für eine entzündliche Gehirnerkrankung. Denn auch wenn die MR eine hohe Spezifität in der Identifizierung von entzündlichen Läsionen bzw. in der Abgrenzung von anderen Krankheitsentitäten aufweist (69), so beruht dies nicht auf einzelnen MR-Zeichen sondern auf deren Kombination durch die beurteilenden Radiologen und Radiologinnen (106). So werden neben der Signalintensität beispielsweise auch Verteilungsmuster, Kontur bzw. Abgrenzbarkeit, Muster der Kontrastmittelanreicherung, Masseneffekt, Vorhandensein weiterer oder extrakranieller Veränderungen zur Beurteilung herangezogen (106). Dies wurde in der vorliegenden Studie ebenfalls angewandt, dennoch konnte in einigen Fällen keine Verdachtsdiagnose in der MR-Untersuchung festgelegt werden. Denn es gibt einige Erkrankungen, die dem Erscheinungsbild entzündlicher Erkrankungen stark ähneln können. Als Beispiel sei die Schwierigkeit der Unterscheidung von Gliomen und Granulomen genannt (105). Auch eine Liquorpleozytose ist,

wie bereits beschrieben, nicht spezifisch für eine primäre entzündliche Gehirnerkrankung. Dies wird durch die beiden Liquorproben deutlich, deren zytologische Untersuchung ein Lymphom nahelegte. Es ist somit möglich, dass einem Teil der identifizierten Fälle mit Verdachts- und klinischer Diagnose in Wirklichkeit neoplastische, vaskuläre, degenerative oder andere Ursachen zugrunde liegen.

Da die Daten ausschließlich aus einer spezifischen Klinikpopulation stammen, besteht ein Stichprobenbias. Dies bedeutet, dass die Ergebnisse möglicherweise nicht repräsentativ für andere Populationen sind und daher nicht ohne weiteres auf diese übertragen werden können. Zudem ist die Fallzahl gering, was eine Einschränkung der Aussagekraft der Ergebnisse zur Folge hat.

5 Schlussfolgerung

In dieser Studie wurde die Entwicklung der Fallzahlen von Meningoenzephalitiden bei Hunden, die im Zeitraum 2014–2023 an der Veterinärmedizinischen Universität Wien mittels MR untersucht wurden, analysiert. Es gibt keinen statistisch signifikanten Unterschied der Fallzahlen zwischen dem Zeitraum 2014–2018 und 2019–2023. Der relative Anteil der Verdachtsfälle, klinischen oder definitiven Diagnosen entzündlicher Erkrankungen des Gehirns blieb mit etwa 5,1 % in den Jahren 2014–2018 und 4,9 % in den Jahren 2019–2023 stabil.

Da die Anzahl an durchgeführten MR-Untersuchungen bei Fällen mit Liquorpleozytose im Vergleich der beiden Zeiträume tendenziell stieg, ist es unwahrscheinlich, dass die Stagnation der Fallzahlen auf eine verminderte Durchführung von MR-Untersuchungen bei Verdachtsfällen zurückzuführen ist. Somit konnten die in der Literatur bestehenden Vermutungen, dass infektiöse oder nicht-infektiöse Meningoenzephalitiden gestiegen wären, nicht bestätigt werden. Dennoch besteht hinsichtlich Klimawandel und Globalisierung das Potenzial für Veränderungen in der Prävalenz bestehender und das Auftreten neuer, bislang unbekannter Erreger. Daher sollten infektiöse Erreger von Meningoenzephalitiden auch in Zukunft überwacht werden. Möglicherweise sind weitere Studien über einen längeren Untersuchungszeitraum erforderlich, um etwaige Veränderungen in der Prävalenz besser abzubilden.

Die Verteilungen und Lokalisationen der Läsionen in der MR-Untersuchung zeigten, wie erwartet, eine große Vielfalt. Das Vorhandensein von Veränderungen bei Hunden mit FSME und caniner Staupevirusinfektion unterstreicht die Relevanz von MR-Untersuchungen als Bestandteil der Diagnostik auch bei infektiösen Entzündungen des Gehirns.

Um die allgemeine Prävalenz von entzündlichen Erkrankungen des Gehirns von Hunden in Österreich zu ermitteln sind weitere Studien notwendig, die über die mittels MR untersuchten Fälle hinausgehen und eine größere Studienpopulation einbeziehen.

Literaturverzeichnis

1. Hall R, Labruyere J, Volk H, Cardy TJ. Estimation of the prevalence of idiopathic epilepsy and structural epilepsy in a general population of 900 dogs undergoing MRI for epileptic seizures. *Vet Rec.* 2020;187(10):e89.
2. Fluehmann G, Doherr MG, Jaggy A. Canine neurological diseases in a referral hospital population between 1989 and 2000 in Switzerland. *Journal of small animal practice.* 2006;47(10):582–7.
3. Muñana KR. Head tilt and nystagmus. In: Platt SR, Olby NJ, editors. *BSAVA manual of canine and feline neurology*. 4th edition. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association; 2014. p. 195–212.
4. Wanamaker MW, Vernau KM, Taylor SL, Cissell DD, Abdelhafez YG, Zwingenberger AL. Classification of neoplastic and inflammatory brain disease using MRI texture analysis in 119 dogs. *Vet Radiol Ultrasound.* 2021;62(4):445–54.
5. Gonçalves R. New considerations about inflammatory brain diseases in cats and dogs. *In Pract.* 2020;42(10):547–53.
6. Bohn AA, Wills TB, West CL, Tucker RL, Bagley RS. Cerebrospinal fluid analysis and magnetic resonance imaging in the diagnosis of neurologic disease in dogs: a retrospective study. *Vet Clin Pathol.* 2006;35(3):315–20.
7. Buhmann G, Wielaender F, Rosati M, Matiassek K, Hartmann K, Fischer A. Meningoenzephalitis und Meningitis beim Hund: retrospektive Analyse einer Klinikpopulation. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere.* 2020;48(4):233–44.
8. Bach FS, Cray C, Burgos AP, Junior JAV, Montiani-Ferreira F. A comparison between neurological clinical signs, cerebrospinal fluid analysis, cross-sectional CNS imaging, and infectious disease testing in 168 dogs with infectious or immune-mediated meningoencephalomyelitis from Brazil. *Front Vet Sci.* 2023;10:1239106.
9. Gonçalves R, Decker S, Walmsley G, Butterfield S, Maddox TW. Inflammatory Disease Affecting the Central Nervous System in Dogs: A Retrospective Study in England (2010-2019). *Front Vet Sci.* 2021;8:819945.

10. Elbert JA, Yau W, Rissi DR. Neuroinflammatory diseases of the central nervous system of dogs: A retrospective study of 207 cases (2008–2019). *The Canadian Veterinary Journal*. 2022 Feb 1;63(2):178–86.
11. Leschnik MW, Benetka V, Url A, Pakozdy A, Thaller D, Bilek A, et al. Viral encephalitis in dogs in Austria: diagnostic and epidemiological aspects. *Wien Tierarztl Monatsschr*. 2008;95(7–8):190–9.
12. Dinse GE, Parks CG, Weinberg CR, Co CA, Wilkerson J, Zeldin DC, et al. Increasing Prevalence of Antinuclear Antibodies in the United States. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(6):1026–35.
13. Jeffery N, Granger N. New insights into the treatment of meningoencephalomyelitis of unknown origin since 2009: A review of 671 cases. *Front Vet Sci*. 2023;10:1114798.
14. Menn B, Lorentz S, Naucke TJ. Imported and travelling dogs as carriers of canine vector-borne pathogens in Germany. *Parasit Vectors*. 2010;3(1):34.
15. Leschnik M. Focus on Common Small Animal Vector-Borne Diseases in Central and Southeastern Europe. *Acta veterinaria (Beograd)*. 2020;70(2):147–69.
16. Semenza JC, Suk JE. Vector-borne diseases and climate change: A European perspective. *FEMS Microbiol Lett*. 2018;365(2):1.
17. Jenkins VA, Silbernagl G, Baer LR, Hoet B. The epidemiology of infectious diseases in Europe in 2020 versus 2017-2019 and the rise of tick-borne encephalitis (1995-2020). *Ticks Tick Borne Dis*. 2022;13(5):101972.
18. Semenza JC, Rocklöv J, Ebi KL. Climate Change and Cascading Risks from Infectious Disease. *Infect Dis Ther*. 2022;11(4):1371–90.
19. Salat J, Hunady M, Schanilec P, Strakova P, Stefanik M, Svoboda P, et al. Experimental and Natural Infections of Tick-Borne Encephalitis Virus in Dogs. *Viruses*. 2021;13(10):2039.
20. Imhoff M, Hagedorn P, Schulze Y, Hellenbrand W, Pfeffer M, Niedrig M. Review: Sentinels of tick-borne encephalitis risk. *Ticks Tick Borne Dis*. 2015;6(5):592–600.

21. Gavin PR. Growth of clinical veterinary magnetic resonance imaging. *Veterinary radiology & ultrasound*. 2011;52(1):2–4.
22. Baumgärtner W, Wohlsein P. Nervensystem. In: Baumgärtner W, Gruber A, editors. *Spezielle Pathologie für die Tiermedizin*. zweite Auflage. Stuttgart: Thieme; 2020. p. 285–341.
23. Dewey CW. Encephalopathies: Disorders of the Brain. In: Dewey Curtis W, Da Costa Ronaldo C., editors. *Practical Guide to Canine and Feline Neurology*. 3rd edition. John Wiley & Sons, Inc.; 2016.
24. Schmidt MJ, Hoffmann Marina, Tipold A. Entzündliche Erkrankungen des Zentralnervensystems. In: Schmidt M, Kramer M, editors. *MRT-Atlas ZNS-Befunde bei Hund und Katze*. 1. Auflage. Stuttgart: Enke; 2014. p. 107–39.
25. Rawson F, Foreman M, Mignan T, Galer J, Fraser A, Crawford A. Clinical presentation, treatment, and outcome of 24 dogs with bacterial meningitis or meningoencephalitis without empyema (2010-2020). *J Vet Intern Med*. 2023;37(1):223–9.
26. Sturges BK, Dickinson PJ, Kortz GD, Berry WL, Vernau KM, Wisner ER, et al. Clinical signs, magnetic resonance imaging features, and outcome after surgical and medical treatment of otogenic intracranial infection in 11 cats and 4 dogs. *J Vet Intern Med*. 2006;20(3):648–56.
27. Kneissl S, Konar M, Fuchs-Baumgartinger A, Nell B. Magnetic resonance imaging features of orbital inflammation with intracranial extension in four dogs. *Veterinary radiology & ultrasound*. 2007;48(5):403–8.
28. Oliver JAC, Llabrés-Díaz FJ, Gould DJ, Powell RM. Central nervous system infection with *Staphylococcus intermedius* secondary to retrobulbar abscessation in a dog. *Vet Ophthalmol*. 2009;12(5):333–7.
29. Launcelott ZA, Palmisano MP, Stefanacci JD, Whitney BL. Ventricular pneumocephalus, cervical subarachnoid pneumorrhachis, and meningoencephalitis in a dog following rhinotomy for chronic fungal rhinitis. *J Am Vet Med Assoc*. 2016;248(4):430–5.

30. Fletcher DJ, Snyder JM, Messinger JS, Chiu AG, Vite CH. Ventricular pneumocephalus and septic meningoencephalitis secondary to dorsal rhinotomy and nasal polypectomy in a dog. *J Am Vet Med Assoc.* 2006;229(2):240–5.
31. Dennis MM, Pearce LK, Norrdin RW, Ehrhart EJ. Bacterial Meningoencephalitis and Ventriculitis Due to Migrating Plant Foreign Bodies in Three Dogs. *Vet Pathol.* 2005;42(6):840–4.
32. Radaelli ST, Platt SR. Bacterial meningoencephalomyelitis in dogs: a retrospective study of 23 cases (1990-1999). *J Vet Intern Med.* 2002;16(2):159–63.
33. Tipold A, Vandeveld M, Barber R, Sykes JE. Miscellaneous Infections and Inflammatory Disorders of the Central Nervous System. In: Sykes JE, editor. *Greene's Infectious Diseases of the Dog and Cat.* fifth edition. St. Louis: Elsevier; 2023. p. 1710–27.
34. Beckmann K, Steffen F, Ohlerth S, Kircher PR, Carrera I. Three tesla magnetic resonance imaging findings in 12 cases of canine central european tick-borne meningoencephalomyelitis. *Veterinary radiology & ultrasound.* 2016;57(1):41–8.
35. Coelho AM, Cherubini G, De Stefani A, Negrin A, Gutierrez-Quintana R, Bersan E, et al. Serological prevalence of toxoplasmosis and neosporosis in dogs diagnosed with suspected meningoencephalitis in the UK. *Journal of small animal practice.* 2019;60(1):44–50.
36. Kelley AJ, Stainback LB, Knowles KE, Moore TW, Plummer SB, Shoup OR. Clinical characteristics, magnetic resonance imaging features, treatment, and outcome for presumed intracranial coccidioidomycosis in 45 dogs (2009-2019). *J Vet Intern Med.* 2021;35(5):2222–31.
37. Barbry J, Poinard AS, Gomes E, Durand A, Balland O. Cryptococcosis with ocular and central nervous system involvement in a 3-year-old dog. *Clin Case Rep.* 2019;7(12):2349–54.
38. Salvadori C, Gandini G, Ballarini A, Cantile C. Protothecal granulomatous meningoencephalitis in a dog. *Journal of small animal practice.* 2008;49(10):531–5.

39. Schrauwen I, Barber RM, Schatzberg SJ, Siniard AL, Corneveaux JJ, Porter BF, et al. Identification of novel genetic risk loci in maltese dogs with necrotizing meningoencephalitis and evidence of a shared genetic risk across toy dog breeds. Wade C, editor. PLoS One. 2014;9(11):e112755.
40. Hoon-Hanks LL, McGrath S, Tyler KL, Owen C, Stenglein MD. Metagenomic Investigation of Idiopathic Meningoencephalomyelitis in Dogs. J Vet Intern Med. 2018;32(1):324–30.
41. Barber RM, Porter BF, Li Q, May M, Claiborne MK, Allison AB, et al. Broadly Reactive Polymerase Chain Reaction for Pathogen Detection in Canine Granulomatous Meningoencephalomyelitis and Necrotizing Meningoencephalitis. J Vet Intern Med. 2012;26(4):962–8.
42. Schatzberg SJ, Haley NJ, Barr SC, de Lahunta A, Sharp NJH. Polymerase Chain Reaction Screening for DNA Viruses in Paraffin-Embedded Brains from Dogs with Necrotizing Meningoencephalitis, Necrotizing Leukoencephalitis, and Granulomatous Meningoencephalitis. J Vet Intern Med. 2005;19(4):553–9.
43. Collinet A, Garcia G, Wellehan J, Childress A, Carrera-Justiz S. Investigation of astrovirus and bornavirus in the cerebrospinal fluid of dogs clinically diagnosed with meningoencephalitis of unknown etiology. J Vet Intern Med. 2020;34(1):232–6.
44. Barber RM, Li Q, Levine JM, Ruone SJ, Levine GJ, Kenny P, et al. Screening for Viral Nucleic Acids in the Cerebrospinal Fluid of Dogs With Central Nervous System Inflammation. Front Vet Sci. 2022;9:850510.
45. Coates JR, Jeffery ND. Perspectives on Meningoencephalomyelitis of Unknown Origin. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2014;44(6):1157–85.
46. Estey CM, Scott SJ, Cerda-Gonzalez S. Necrotizing meningoencephalitis in a large mixed-breed dog. J Am Vet Med Assoc. 2014;245(11):1274–8.
47. Young BD, Levine JM, Fosgate GT, De Lahunta A, Flegel T, Matiasek K, et al. Magnetic Resonance Imaging Characteristics of Necrotizing Meningoencephalitis in Pug Dogs. J Vet Intern Med. 2009;23(3):527–35.

48. Flegel T, Henke D, Boettcher IC, Aupperle H, Oechtering G, Matiasek K. Magnetic resonance imaging findings in histologically confirmed pug dog encephalitis. *Veterinary radiology & ultrasound*. 2008;49(5):419–24.
49. Giza E, Teodorowski P, Winiarczyk S, Teodorowski O, Kalinowski M, Adaszek Ł. Clinicopathological findings in an atypical form of suspected necrotizing meningoencephalitis in a Pug dog. *Med Weter*. 2021;77(12):615–7.
50. Levine JM, Fosgate GT, Porter B, Schatzberg SJ, Greer K. Epidemiology of Necrotizing Meningoencephalitis in Pug Dogs. *J Vet Intern Med*. 2008;22(4):961–8.
51. Higgins RJ, Dickinson PJ, Kube SA, Moore PF, Couto SS, Vernau KM, et al. Necrotizing Meningoencephalitis in Five Chihuahua Dogs. *Vet Pathol*. 2008;45(3):336–46.
52. Stalis Philadelphia PA.) IH (University of P, Chadwick B, Dayrell-Hart B, Summers BA, Van Winkle TJ. Necrotizing meningoencephalitis of Maltese dogs. *Vet Pathol*. 1995;32(3):230–5.
53. Nešić S, Andrić N, Vučićević I, Kovačević SA. Necrotizing meningoencephalitis in a Maltese dog. *J Comp Pathol*. 2024;210:89–90.
54. Cantile C, Chianini F, Arispici M, Fatzer R. Necrotizing Meningoencephalitis Associated with Cortical Hippocampal Hamartia in a Pekingese Dog. *Vet Pathol*. 2001;38(1):119–22.
55. Jull Knoxville TN, Merryman JI, Thomas WB, McArthur A. Necrotizing encephalitis in a Yorkshire Terrier. *J Am Vet Med Assoc*. 1997;211(8):1005–7.
56. Lezmi S, Toussaint Y, Prata D, Lejeune T, Ferreira-Neves P, Rakotovao F, et al. PATHOLOGY: Severe Necrotizing Encephalitis in a Yorkshire Terrier: Topographic and Immunohistochemical Study. *Transbound Emerg Dis*. 2007;54(4):186.
57. Praun FVON, Matiasek K, Grevel V, Alef M, Flegel T. Magnetic resonance imaging and pathological findings associated with necrotizing encephalitis in two Yorkshire terriers. *Veterinary radiology & ultrasound*. 2006;47(3):260–4.

58. Spitzbarth I, Schenk HC, Tipold A, Beineke A. Immunohistochemical Characterization of Inflammatory and Glial Responses in a Case of Necrotizing Leukoencephalitis in a French Bulldog. *J Comp Pathol*. 2010;142(2):235–41.
59. Munana KR, Luttgen PJ. Prognostic factors for dogs with granulomatous meningoencephalomyelitis: 42 cases (1982-1996). *J Am Vet Med Assoc*. 1998;212(12):1902–6.
60. Lowrie M, Penderis J, McLaughlin M, Eckersall PD, Anderson TJ. Steroid Responsive Meningitis-Arteritis: A Prospective Study of Potential Disease Markers, Prednisolone Treatment, and Long-Term Outcome in 20 Dogs (2006-2008). *J Vet Intern Med*. 2009;23(4):862–70.
61. Platt SR, Freeman CA. Neck and neck pain. In: Platt SR, Olby NJ, editors. *BSAVA manual of canine and feline neurology*. 4th edition. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association; 2014. p. 252–70.
62. Wrzosek M, Konar M, Vandeveld M, Oevermann A. Cerebral extension of steroid-responsive meningitis arteritis in a boxer [Erratum: 2009 June, v. 50, no. 6, p. 319.]. *Journal of small animal practice*. 2009;50(1):35–7.
63. Cardy TJA, Cornelis I. Clinical presentation and magnetic resonance imaging findings in 11 dogs with eosinophilic meningoencephalitis of unknown aetiology. *Journal of small animal practice*. 2018;59(7):422–31.
64. Roynard P, Behr S, Barone G, Llabrés-Díaz F, Cherubini GB. Idiopathic hypertrophic pachymeningitis in six dogs: MRI, CSF and histological findings, treatment and outcome. *Journal of small animal practice*. 2012;53(9):543–8.
65. Phillipps S, DeDecker S, Gutierrez-Quintana R, Alcoverro E, Gomes SA, Goncalves R. Idiopathic generalised tremor syndrome in dogs. *Veterinary record*. 2022;191(9):e1734.
66. Snyder JM, Shofer FS, Van Winkle TJ, Massicotte C. Canine intracranial primary neoplasia: 173 cases (1986-2003). *J Vet Intern Med*. 2006;20(3):669–75.

67. Dickinson PJ, Sturges BK, Kass PH, LeCouteur RA. Characteristics of cisternal cerebrospinal fluid associated with intracranial meningiomas in dogs: 56 cases (1985-2004). *J Am Vet Med Assoc.* 2006;228(4):564–7.
68. Tipold A. Diagnosis of inflammatory and infectious diseases of the central nervous system in dogs: a retrospective study. *J Vet Intern Med.* 1995;9(5):304–14.
69. Wolff CA, Holmes SP, Young BD, Chen A V, Kent M, Platt SR, et al. Magnetic resonance imaging for the differentiation of neoplastic, inflammatory, and cerebrovascular brain disease in dogs. *J Vet Intern Med.* 2012;26(3):589–97.
70. Sutherland-Smith J, King R, Faissler D, Ruthazer R, Sato A. Magnetic resonance imaging apparent diffusion coefficients for histologically confirmed intracranial lesions in dogs. *Veterinary radiology & ultrasound.* 2011;52(2):142–8.
71. Lamb CR, Croson PJ, Cappello R, Cherubini GB. Magnetic resonance imaging findings in 25 dogs with inflammatory cerebrospinal fluid. *Vet Radiol Ultrasound.* 2005;46(1):17–22.
72. Granger N, Smith PM, Jeffery ND. Clinical findings and treatment of non-infectious meningoencephalomyelitis in dogs: a systematic review of 457 published cases from 1962 to 2008. *Vet J.* 2010;184(3):290–7.
73. Dirrig H, Lamb CR. Magnetic Resonance imaging of intracranial inflammatory conditions in dogs: Sensitivity of subtraction images versus pre- and post-gadolinium T1-weighted image pairs. *Vet Radiol Ultrasound.* 2016;57(4):410–6.
74. Kioumehri F, Dadsetan MR, Feldman N, Mathison G, Moosavi H, Rooholamini SA, et al. Postcontrast mri of cranial meninges: Leptomeningitis versus pachymeningitis. *J Comput Assist Tomogr.* 1995;19(5):713–20.
75. Klumpp S, Schmidt MJ. Physikalische Grundlagen der Magnetresonanztomografie. In: Schmidt MJ, Kramer M, editors. *MRT-Atlas ZNS-Befunde bei Hund und Katze.* 1. Auflage. Stuttgart: Enke; 2014. p. 14–28.

76. Cherubini GB, Platt SR, Howson S, Baines E, Brodbelt DC, Dennis R. Comparison of magnetic resonance imaging sequences in dogs with multi-focal intracranial disease. *Journal of small animal practice*. 2008;49(12):634–40.
77. Benigni L, Lamb CR. Comparison of fluid-attenuated inversion recovery and T2-weighted magnetic resonance images in dogs and cats with suspected brain disease. *Veterinary radiology & ultrasound*. 2005;46(4):287–92.
78. Keenihan EK, Summers BA, David FH, Lamb CR. Canine meningeal disease: associations between magnetic resonance imaging signs and histologic findings. *Veterinary radiology & ultrasound*. 2013;54(5):504–15.
79. Kamran S, Bener AB, Alper D, Bakshi R. Role of fluid-attenuated inversion recovery in the diagnosis of meningitis: Comparison with contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Comput Assist Tomogr*. 2004;28(1):68–72.
80. Xiao YD, Paudel R, Liu J, Ma C, Zhang ZS, Zhou SK. MRI contrast agents: Classification and application (Review). *Int J Mol Med*. 2016;38(5):1319–26.
81. Wood ML, Hardy PA. Proton relaxation enhancement. *Journal of magnetic resonance imaging*. 1993;3(1):149–56.
82. Joslyn S, Sullivan M, Novellas R, Brennan N, Cameron G, Hammond G. Effect of delayed acquisition times on gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging of the presumably normal canine brain. *Veterinary radiology & ultrasound*. 2011;52(6):611–8.
83. Lamb CR, Lam R, Keenihan EK, Frean S. Appearance of the canine meninges in subtraction magnetic resonance images. *Veterinary radiology & ultrasound*. 2014;55(6):607–13.
84. Young BD, Mankin JM, Griffin JF, Fosgate GT, Fowler JL, Levine JM. Comparison of two fat-suppressed magnetic resonance imaging pulse sequences to standard t2-weighted images for brain parenchymal contrast and lesion detection in dogs with inflammatory intracranial disease. *Vet Radiol Ultrasound*. 2015;56(2):204–11.
85. Lowrie M, Anderson J. Cerebrospinal fluid: analysis and interpretation in small animals. *In Pract*. 2011;33(2):78–85.

86. Levine GJ, Cook Jennifer R. Cerebrospinal Fluid and Central Nervous System Cytology. In: Valenciano AC, Cowell RL, editors. Cowell and Tyler's diagnostic cytology and hematology of the dog and cat. 5th edition. St. Louis, Missouri: Elsevier; 2020. p. 210–28.
87. Di Terlizzi R, Platt SR. The function, composition and analysis of cerebrospinal fluid in companion animals: part II - analysis. The veterinary journal (1997). 2009;180(1):15–32.
88. Thomson CE, Kornegay JN, Stevens JB. Analysis of cerebrospinal fluid from the cerebellomedullary and lumbar cisterns of dogs with focal neurologic disease: 145 cases (1985-1987). J Am Vet Med Assoc. 1990;196(11):1841–4.
89. Bailey CS, Higgins RJ. Comparison of total white blood cell count and total protein content of lumbar and cisternal cerebrospinal fluid of healthy dogs. Am J Vet Res. 1985;46(5):1162–5.
90. Di Terlizzi R, Platt S. The function, composition and analysis of cerebrospinal fluid in companion animals: part I - function and composition. Vet J. 2006;172(3):422–31.
91. Lampe R, Foss KD, Vitale S, Hague DW, Barger AM. Comparison of cerebellomedullary and lumbar cerebrospinal fluid analysis in dogs with neurological disease. J Vet Intern Med. 2020;34(2):838–43.
92. Danciu CG, Ober CA, Oană L, Ognean L. Clinical Relevance of Cerebrospinal Fluid in Dogs (Review). Bulletin of University of Agricultural Sciences and Veterinary Medicine Cluj-Napoca Veterinary Medicine. 2019;76(2):105–9.
93. Wamsley H. Clinical pathology. In: Platt SR, Olby NJ, editors. BSAVA manual of canine and feline neurology. 4th edition. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association; 2014. p. 36–58.
94. Lorenz MD, Coates JR, Kent M. Handbook of veterinary neurology. 5th edition. St. Louis: Saunders; 2011.

95. Vernau W, Vernau KA, Bailey CS. Cerebrospinal Fluid. In: Kaneko JJ, Bruss ML, Harvey JW, editors. *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. 6th edition. Burlington, SanDiego, London: Academic Press; 2008. p. 769–819.
96. Jamison EM, Lumsden JH. Cerebrospinal fluid analysis in the dog: methodology and interpretation. *Semin Vet Med Surg Small Anim*. 1988;3(2):122–32.
97. Chrisman CL. Cerebrospinal fluid analysis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 1992;22(4):781–810.
98. Bailey CS, Higgins RJ. Characteristics of cerebrospinal fluid associated with canine granulomatous meningoencephalomyelitis: a retrospective study. *J Am Vet Med Assoc*. 1986;188(4):418–21.
99. Pfeffer M. Messgrößen und Maßzahlen. In: Selbitz H, Truyen U, Valentin-Weigand P, editors. *Tiermedizinische Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenlehre*. 11. Ausgabe. Stuttgart: Thieme; 2023. p. 33.
100. Baumgartner W, Wittek T. Untersuchung des Liquor cerebrospinalis. In: Baumgartner W, Wittek T, editors. *Klinische Propädeutik der Haus- und Heimtiere*. 9. Auflage. Stuttgart: Enke Verlag; 2018. p. 382–3.
101. Nickel R, Schummer A, Seiferle E. Lehrbuch der Anatomie der Haustiere. Band 4 Nervensystem, Sinnesorgane, endokrine Drüsen. In: Böhme G, editor. *Lehrbuch der Anatomie der Haustiere Band 4 Nervensystem, Sinnesorgane, endokrine Drüsen*. vierte Auflage. Stuttgart: Parey; 2004.
102. Wickham H. *ggplot2 : elegant graphics for data analysis*. 2nd edition. Springer Verlag; 216AD.
103. Holm S. A Simple Sequentially Rejective Multiple Test Procedure. *Scandinavian journal of statistics*. 1979;6(2):65–70.
104. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society Series B, Methodological*. 1995;57(1):289–300.

105. Diangelo L, Cohen-Gadol A, Heng HG, Miller MA, Hague DW, Rossmeisl JH, et al. Glioma Mimics: Magnetic Resonance Imaging Characteristics of Granulomas in Dogs. *Front Vet Sci.* 2019;6(1–10):286.
106. Young BD, Fosgate GT, Holmes SP, Wolff CA, Chen-Allen A V, Kent M, et al. Evaluation of standard magnetic resonance characteristics used to differentiate neoplastic, inflammatory, and vascular brain lesions in dogs. *Vet Radiol Ultrasound.* 2014;55(4):399–406.
107. Kneissl S. Bildgebende Diagnostik. Jahresbericht 2014. Wien; 2014.
108. Kneissl S. Bildgebende Diagnostik. Jahresbericht 2015. Wien; 2015.
109. Kneissl S. Bildgebende Diagnostik. Jahresbericht 2016. Wien; 2016.
110. Kneissl S. Bildgebende Diagnostik. Jahresbericht 2017. Wien; 2017.
111. Kneissl S. Bildgebende Diagnostik. Jahresbericht 2018/19. Wien; 2019.
112. Kneissl S. Bildgebende Diagnostik. Jahresbericht 2022-23. Wien; 2023.
113. Kneissl S. Bildgebende Diagnostik. Jahresbericht 2020-21. Wien; 2021.
114. Verband für das Deutsche Hundewesen (VDH) e.V. Welpenstatistik [Internet]. 2024 [cited 2024 Aug 25]. Available from: <https://www.vdh.de/ueber-den-vdh/welpenstatistik/>
115. Schwab S, Herden C, Seeliger F, Papaioannou N, Psalla D, Polizopoulou Z, et al. Non-suppurative Meningoencephalitis of Unknown Origin in Cats and Dogs: an Immunohistochemical Study. *J Comp Pathol.* 2007;136(2):96–110.
116. Dawson KLD, Wildi N, Koch MC, Oevermann A, Rosato G, Grest P, et al. Virus discovery in dogs with non-suppurative encephalitis reveals a high incidence of tick-borne encephalitis virus infections in Switzerland. *Schweiz Arch Tierheilkd.* 2023;2023(10):656–66.
117. Dionne E, Machiavello Roman F, Farhadian S. Climate Change and Meningoencephalitis in the Americas: A Brewing Storm. *Curr Infect Dis Rep.* 2024;26(7):196.

118. Bundesministerium für Soziales Gesundheit Pflege und Konsumentenschutz. Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME) [Internet]. 2024 [cited 2024 Aug 28]. Available from: [https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Uebertragbare-Krankheiten/Infektionskrankheiten-A-Z/Fr%C3%BChsommer-Meningoenzephalitis-\(FSME\).html](https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Uebertragbare-Krankheiten/Infektionskrankheiten-A-Z/Fr%C3%BChsommer-Meningoenzephalitis-(FSME).html)
119. Pfeffer M, Dobler G. Tick-borne encephalitis virus in dogs - is this an issue? *Parasit Vectors*. 2011;4(1):59.
120. Simkute E, Pautienius A, Grigas J, Urbute P, Stankevicius A. The Prevalence, Seroprevalence, and Risk Factors of Tick-Borne Encephalitis Virus in Dogs in Lithuania, a Highly Endemic State. *Viruses*. 2023;15(11):2265.
121. Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit. FSME [Internet]. 2023 [cited 2024 Aug 27]. Available from: <https://www.ages.at/mensch/krankheit/krankheitserreger-von-a-bis-z/fsme#c24015>
122. Beckmann K, Oevermann A, Golinil L, Steffen E, Kircher PR, Carrera I. MRI findings in a case of canine tick born meningoencephalomyelitis. *Schweiz Arch Tierheilkd*. 2014;156(8):395–9.
123. Gonzalo-Nadal V, Kohl A, Rocchi M, Brennan B, Hughes J, Nichols J, et al. Suspected tick-borne flavivirus meningoencephalomyelitis in dogs from the UK: six cases (2021). *Journal of small animal practice*. 2024;65(2):132–43.
124. Garosi LS, Dennis R, Platt SR, Corletto F, De Lahunta A, Jakobs C. Thiamine deficiency in a dog: Clinical, clinicopathologic, and magnetic resonance imaging findings. *J Vet Intern Med*. 2003;17(5):719–23.
125. O'Brien DP, Kroll RA, Johnson GC, Covet SJ, Nelson MJ. Myelinolysis after correction of hyponatremia in two dogs. *J Vet Intern Med*. 1994;8(1):40–8.
126. Schmidt MJ, Dennis R. Metabolisch-toxische Enzephalopathien. In: Schmidt MJ, Kramer M, editors. *MRT-Atlas ZNS-Befunde bei Hund und Katze*. erste Auflage. Stuttgart: Enke Verlag; 2014. p. 197–216.

127. Wisner ER, Zwingenberger AL. Metabolic, Toxic and Degenerative Disorders. In: Atlas of Small Animal CT and MRI. first edition. Ames: Wiley-Blackwell; 2015. p. 184–96.
128. Mellema LM, Koblik PD, Kortz GD, LeCouteur RA, Chechowicz MA, Dickinson PJ. Reversible magnetic resonance imaging abnormalities in dogs following seizures. *Veterinary Radiology and Ultrasound*. 1999;40(6):588–95.
129. European Centre for Disease Prevention and Control. An agency of the European Union [Internet]. 2024 [cited 2024 Aug 31]. Factsheet about tick-borne encephalitis (TBE). Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/tick-borne-encephalitis/facts/factsheet>
130. Kirtz G. Tick-borne-encephalitis (TBE) in dogs in Austria: a serological prevalence study. *Kleintierpraxis Zeitschrift für Klein- und Zootiere*. 2003;48(3):133–40.
131. Bathen-Noethen A, Stein VM, Puff C, Baumgaertner W, Tipold A. Magnetic resonance imaging findings in acute canine distemper virus infection. *Journal of small animal practice*. 2008;49(9):460–7.
132. Hiebl A, Auer A, Bagrinovschi G, Stejskal M, Hirt R, Rümenapf HT, et al. Detection of selected viral pathogens in dogs with canine infectious respiratory disease in Austria. *Journal of small animal practice*. 2019;60(10):594–600.
133. Zeller AC. Zeckenpopulationen in österreichischen Städten und dem daraus resultierenden, potenziellen Infektionsrisiko für Mensch und Tier. [Wien]: Veterinärmedizinische Universität Wien; 2021.
134. Jeffery U. Urban environment: a risk factor for canine immune-mediated disease? *Journal of Small Animal Practice*. 2017 Nov 1;58(11):639–44.
135. Barnes Heller HL, Granick MN, Pinkerton ME, Keuler NS. Case-control study of risk factors for granulomatous meningoencephalomyelitis in dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 2019;254(7):822–5.
136. Mellema LM, Samii VF, Vernau KM, Lecouteur RA. Meningeal enhancement on magnetic resonance imaging in 15 dogs and 3 cats. *Veterinary radiology & ultrasound*. 2002;43(1):10–5.

137. Palus V, Volk HA, Lamb CR, Targett MP, Cherubini GB. MRI features of CNS lymphoma in dogs and cats. *Veterinary radiology & ultrasound*. 2012;53(1):49.

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abb. 1: Flussdiagramm zur Darstellung der methodischen Schritte inklusive der Auswahl von MR-Fällen und deren weitere Analyse basierend auf klinischer Symptomatik, Liquoranalyse, Pathohistologie und Erregernachweisen.....	14
Abb. 2: Transversale MR-Aufnahmen mit intraaxialer Hyperintensität (Pfeile) in flüssigkeitssensitiven Sequenzen. Die abgebildeten hyperintensiven Areale sind rechts fokal in der kortikalen grauen Substanz des Telencephalons (A), bilateral mit rechtsseitiger Betonung in der weißen Substanz des Telencephalons (B) und bilateral symmetrisch im Diencephalon (C) lokalisiert.	19
Abb. 3: Subtraktionsstudien von T1-gewichteten MR-Aufnahmen vor und nach intravenöser Kontrastmittelgabe in Transversalebene mit pachymeningealer (Pfeil) (A), pachy- und leptomeningeealer (Pfeil) (B) sowie pachyleptomeningealer und kortikaler (Pfeil) (C) Kontrastmittelanreicherung.	20
Abb. 4: Barplots zur Darstellung der Häufigkeit der Fälle mit Verdachtsdiagnose, klinischer und definitiver Diagnose (1 = positiv, 2 = negativ) in den beiden Zeiträumen (Z1 = 2014–2018, Z2 = 2019–2023).	25
Tab. 1: Einschlusskriterien für Pachymeningitis, Leptomeningitis und Enzephalitis in der MR	16
Tab. 2: Übersicht über die Anzahl der im Zeitraum 2014–2023 durchgeführten MR-Untersuchungen des Kopfes sowie der Fälle mit Verdachtsdiagnose, klinischer und definitiver Diagnose einer entzündlichen Gehirnerkrankung.	26
Tab. 3: jährlicher relativer Anteil der Fälle mit Verdachtsdiagnose (VD), Klinischer (KD) oder Definitiver Diagnose (DD) einer entzündlichen Gehirnerkrankung bei Hunden an der Gesamtzahl an durchgeführten MR-Untersuchungen des Kopfes	28

Anhang

Tab. 1: Liste aller in dieser Studie inkludierten Hunde mit Rasse, Alter, Geschlecht und Kastrationsstatus sowie ihren korrespondierenden Veränderungen in flüssigkeitssensitiven Sequenzen (FLAIR) und in der T1-Gewichtung nach Kontrastmittelgabe (T1+KM).

ID	Rasse	Geschlecht	Alter (Jahre)	FLAIR	T1+KM
1	Mops	w	4	1	1
2	Labrador Retriever	w	1	1	1
3	Mops	w k	1	1	1
4	Groenendael	w k	8	0	0
5	Mischling	w	0.5	1	1
6	Golden Retriever	m	10	1	1
7	sonstige Hunde	w	3	1	0
8	Chihuahua	m	2	1	1
9	Chihuahua	w k	2	1	1
10	Mops	w k	6	1	1
11	Englische Bulldogge	m	9	1	0
12	Shih Tzu	w	3	1	1
13	Labrador	m	8	1	1
14	Mops	m	2	1	1
15	Mischling	w k	4	1	0
16	Französische Bulldogge	w k	3	1	0
17	Labrador	w	0.3	1	0
18	Boston Terrier	w k	7	1	1
19	Yorkshire Terrier	m	6	1	0
20	Mischling	w k	6	1	1
21	Havanese	w	8	0	1
22	Weimaraner	w k	10	1	1
23	Mops	w	0.9	1	1
24	Mops	w	0.9	1	1
25	Mops	w	1	1	1
26	Weimaraner	m	6	1	1
27	Havanese	w k	3	1	1
28	Französische Bulldogge	m	2	1	1
29	Shih Tzu	w	3	1	0
30	Welsh Springer Spaniel	w	11	1	1
31	Deutscher Pinscher	w	4	1	1
32	Mops	m	3	1	1
33	Französische Bulldogge	w k	3	1	0
34	Malteser	w k	4	1	1

35	American Staffordshire Terrier	m	9	0	1
36	Boston Terrier	w	4	1	1
37	Yorkshire Terrier	w k	3	1	1
38	Pinscher	m	3	1	1
39	Cocker Spaniel	m	13	1	1
40	Rauhaardackel	w k	12	1	1
41	Mischling	w k	1	1	1
42	Chihuahua	m	3	1	1
43	Malteser	w	8	1	1
44	Dogo Argentino	m k	8	1	1
45	Mops	m k	4	1	1
46	Cavalier King Charles Spaniel	w k	6	1	1
47	Tervueren	w k	1	1	1
48	Yorkshire Terrier	w k	12	1	1
49	Chihuahua	m k	2	1	1
50	Malteser	m	2	0	0
51	Border Terrier	m	14	1	1
52	Französische Bulldogge	w k	14	1	0
53	Chihuahua	w	6	1	1
54	Papillon	m	6	1	1
55	Spitz	m k	4	1	1
56	Boxer	m	1	0	1
57	Mischling	w k	9	0	1
58	Mischling	m k	8	1	1
59	Chihuahua	m	4	1	1
60	Mischling	w k	7	1	0
61	American Staffordshire Terrier	m k	2	0	0
62	Setter	m	5	1	1
63	Chihuahua	m	4	1	1
64	Mischling	m	10	1	1
65	Französische Bulldogge	m k	8	1	0
66	Labrador	w k	11	1	1
67	Mops	w k	4	1	1
68	Chihuahua	w	4	1	1
69	Chihuahua	w k	6	1	1
70	Chihuahua	w k	8	1	1
71	Weimaraner	w k	6	1	1

72	Mischling	w k	10	1	0
73	Brüsseler Griffon (Griffon Bruxellois)	m	5	1	1
74	Husky	m	6	1	1
75	Labrador Retriever	w	7	0	1
76	Polnische Bracke	m	3	0	1
77	Mops	w	5	1	1
78	Shih Tzu	w k	5	1	1
79	sonstige Hunde	w	8	0	1
80	Border Collie	w	8	1	1
81	Chihuahua	w k	3	1	1
82	Mischling	w	9	1	1
83	Yorkshire Terrier	w	3	1	1
84	Französische Bulldogge	m	3	0	1
85	Landseer	w	6	0	1
86	Bernhardiner	w k	10	0	1
87	Zwergspitz	m	2	0	1
88	Chihuahua	m k	12	1	1
89	Yorkshire Terrier	w k	4	1	1
90	sonstige Hunde	w k	4	1	1
91	Whippet	w k	7	1	1
92	Australian Shepherd	w k	5	1	1
93	Französische Bulldogge	w	7	1	1
94	Chihuahua	w	4	1	1
95	Chinese Crested (Chinesischer Schopfhund)	w	5	1	1
96	Französische Bulldogge	w k	4	1	1
97	Zwergpinscher	w	12	1	1
98	Chihuahua	w	8	1	1
99	Mischling	m k	3	1	1

Legende: w, weiblich; w k, weiblich kastriert; m, männlich; m k, männlich kastriert; 0, normal; 1, Signalalteration in flüssigkeitssensitiver Sequenz oder abnorme Kontrastmittelanreicherung in T1-Gewichtung nach Kontrastmittelgabe.

Tab. 2: Liste aller in dieser Studie inkludierten Hunde mit den aus Anamnese und Klinischer Untersuchung erhobenen klinischen Symptomen, der Liquorzellzahl, dem pathohistologischen Befund sowie der MR-Beurteilung

ID	Symptome	LC ZZ / μ l	Pathohistologie	MR
1	AV KH G EMT	n.d.	Nekrotisierende Meningoenzephalitis	1
2	AV G EMT	48	n.d.	1
3	AV G CN	n.d.	n.d.	1
4	AV EMT	1	n.d.	0
5	H G CN	540	Granulomatöse Meningoenzephalitis	1
6	AV H KH G CN	2	n.d.	1
7	n.b.	n.d.	n.d.	1
8	n.b.	n.d.	n.d.	1
9	n.b.	9	n.d.	1
10	AV G EMT CN	15	n.d.	1
11	n.b.	n.d.	n.d.	1
12	AV KH G EMT CN	3	n.d.	1
13	AV G CN	1	n.d.	1
14	AV KH G	1	n.d.	1
15	EMT	n.d.	n.d.	1
16	AV KH G	n.d.	n.d.	1
17	AV KH G EMT CN	213	n.d.	1
18	G EMT CN	n.d.	n.d.	1
19	n.b.	2	n.d.	1
20	G EMT	0	n.d.	1
21	AV KH G CN	6229	Granulomatöse Meningoenzephalitis	1
22	AV H KH G EMT CN	2	n.d.	1
23	G EMT CN	7	n.d.	1
24	G EMT CN	17	Nekrotisierende Meningoenzephalitis	1
25	AV KH G EMT CN	97	n.d.	1
26	AV KH G EMT CN	2	n.d.	1
27	KH G	n.d.	n.d.	1
28	AV KH G EMT	1	n.d.	1
29	AV H KH G CN	251	n.d.	1
30	H KH G EMT CN	n.d.	n.d.	1

31	AV H KH G EMT CN	550	n.d.	1
32	AV KH G EMT CN	70	n.d.	1
33	KH	5	n.d.	1
34	AV G EMT	230	n.d.	1
35	AV KH G CN	69	n.d.	1
36	KH G CN	n.d.	n.d.	1
37	KH G CN	3	n.d.	1
38	AV KH G CN	n.d.	n.d.	1
39	G EMT CN	97	n.d.	1
40	AV H KH G EMT CN	21	n.d.	1
41	KH G	31	n.d.	1
42	AV KH G CN	n.d.	n.d.	1
43	G CN	323	n.d.	1
44	KH G CN	8107	n.d.	1
45	KH G EMT CN	75	n.d.	1
46		n.d.	n.d.	1
47	AV KH G CN	23	n.d.	1
48	G EMT CN	n.d.	n.d.	1
49	G CN	n.d.	n.d.	1
50	AV KH G EMT CN	27	n.d.	0
51	EMT	n.d.	n.d.	1
52	n.b.	n.d.	n.d.	1
53	KH G	71	n.d.	1
54	G CN	n.d.	n.d.	1
55	KH G EMT	n.d.	n.d.	1
56	S	n.d.	intrakranielles Empyem	1
57	AV G EMT	n.d.	n.d.	1
58	CN	11	n.d.	1
59	AV G CN	n.d.	n.d.	1
60	EMT	24	n.d.	1
61	n.b.	n.d.	n.d.	0
62	AV KH G EMT	1	n.d.	1
63	AV KH G CN	n.d.	n.d.	1
64	AV KH G	1	n.d.	1
65	KH G EMT	n.d.	n.d.	1
66	AV KH G CN	105	n.d.	1

67	KH G CN	7	n.d.	1
68	EMT CN	15	n.d.	1
69	AV KH G EMT CN	29	n.d.	1
70	EMT	n.d.	n.d.	1
71	G CN	82	n.d.	1
72	AV EMT	21	n.d.	1
73	EMT	n.d.	n.d.	1
74	KH CN	n.d.	n.d.	1
75	H KH G EMT	1	n.d.	1
76	EMT CN	n.d.	n.d.	1
77	EMT	5	n.d.	1
78	AV KH G CN	n.d.	n.d.	1
79	H KH G	180	n.d.	1
80	AV KH G EMT CN	64	n.d.	1
81	AV KH G CN	n.d.	n.d.	1
82	EMT	10	n.d.	1
83	AV EMT	n.d.	n.d.	1
84	G CN	n.d.	Idiopathische hypertrophe Pachymeningitis	1
85	AV H	200	n.d.	1
86	H EMT	0	n.d.	1
87	AV KH G CN	47	n.d.	1
88	AV H KH G CN	n.d.	n.d.	1
89	KH G CN	9	n.d.	1
90	AV KH G CN	n.d.	n.d.	1
91	EMT CN	1	n.d.	1
92	AV G CN	100	n.d.	1
93	KH	74	n.d.	1
94	G	n.d.	n.d.	1
95	AV KH G EMT CN	n.d.	n.d.	1
96	KH G	n.d.	n.d.	1
97	AV KH G EMT CN	4	n.d.	1
98	KH G CN	n.d.	n.d.	1
99	n.b.	1	n.d.	1

Legende: LC, Liquor cerebrospinalis; ZZ, Zellzahl; MR, Magnetresonanztomographie; AV, Veränderungen des Allgemeinverhaltens; S, Schmerzen im Kopf- oder Zervikalbereich; H, Hyperthermie; KH, Veränderungen der Körperhaltung; G, Veränderungen des Ganges; EMT,

Auftreten von epileptiformen Anfällen, Myoklonien oder Tremor; CN, Kopfnervendefizite bzw. Ausfälle der Sinneswahrnehmung; n.b., nicht bekannt; n.d., nicht durchgeführt; 0, normal; 1, Signalalteration in flüssigkeitssensitiver Sequenz oder abnorme Kontrastmittelanreicherung in T1-Gewichtung nach Kontrastmittelgabe.