

Untersuchungen zu Epidemiologie und Charakterisierung von
häufigen immunmedierten neurologischen Erkrankungen
bei Hunden und Katzen

von Jana Katharina van Renen

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
München

Untersuchungen zu Epidemiologie und Charakterisierung von
häufigen immunmedierten neurologischen Erkrankungen
bei Hunden und Katzen

von Jana Katharina van Renen
aus München
München 2025

Aus dem Zentrum für Klinische Tiermedizin der Tierärztlichen
Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Lehrstuhl für Innere Medizin der Kleintiere

Arbeit angefertigt unter der Leitung von:

Prof. Dr. Andrea Fischer

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Reinhard K. Straubinger, Ph.D.

Berichterstatter: Prof. Dr. Andrea Fischer

Korreferent/en: Priv.-Doz. Dr. Eva-Lotta C. von Rüden

Tag der Promotion: 8. Februar 2025

Für meine Familie, meinen Freund und meine Tiere

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	1
II.	LITERATURÜBERSICHT	3
1.	Übersicht Meningoenzephalitis.....	3
1.1.	Meningoenzephalitis beim Hund	3
1.1.1.	Infektiöse Meningoenzephalitis	3
1.1.2.	Immunmedierte Meningoenzephalitis	9
1.2.	Meningoenzephalitis bei der Katze	30
1.2.1.	Infektiöse Meningoenzephalitis	30
1.2.2.	Immunmedierte Meningoenzephalitis	31
2.	Polyneuropathien der Katze	31
2.1.	Überblick.....	31
2.2.	Immunmedierte Polyneuropathien.....	35
III.	ERGEBNISSE	37
1.	Publikationen	37
1.1.	Allele frequency of a genetic risk variant for necrotizing meningoencephalitis in pug dogs from Europe and association with the clinical phenotype	37
1.2.	Clinical Course and Diagnostic Findings of Biopsy Controlled Presumed Immune-Mediated Polyneuropathy in 70 European Cats	62
IV.	DISKUSSION.....	94
1.	Nekrotisierende Meningoenzephalitis beim Mops.....	94
2.	Immunmedierte Polyneuropathie bei jungen Katzen.....	102
V.	ZUSAMMENFASSUNG	110
VI.	SUMMARY	113
VII.	LITERATURVERZEICHNIS.....	115
VIII.	DANKSAGUNGEN	156

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

CT	Computertomografie
DLA	Dog leucocyte-antigen
FLAIR	Fluid attenuated inversion recovery
FSME	Frühsommer-Meningoenzephalitis
GFAP	Glial fibrillary acidic protein
Ggf.	Gegbenenfalls
GME	Granulomatöse Meningoenzephalitis
HLA	Human leucocyte-antigen
i. v.	Intravenös
MHC	Major histocompatibility complex
MRT	Magnetresonanztomografie
MUO	Meningoencephalitis of unknown origin
NDS	Neurodisability scale
NE	Nekrotisierende Enzephalitis
NLE	Nekrotisierende Leukoencephalitis
NME	Nekrotisierende Meningoenzephalitis
PCR	Polymerase chain reaction
s. c.	Subcutan
z. B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

I. EINLEITUNG

Immunmedierte Erkrankungen entstehen durch eine abnormale Reaktion des einen Immunsystems gegen Autoantigene, wodurch es meist zu einer exzessiven Immunreaktion kommt. Bei Hund und Katze sind wie beim Menschen auch viele immunmedierte Erkrankungen bekannt. Die Diagnose einer immunmedierten Erkrankung ist nicht immer leicht, wenn keine spezifischen Biomarker für die Erkrankung etabliert sind, und oft müssen viele andere Ursachen erst ausgeschlossen werden, um die Diagnose „immunmedierte Erkrankung“ stellen zu können. Dies gilt vor allem für einige neurologische immunmedierte Erkrankungen, die sich im zentralen oder peripheren Nervensystem manifestieren, wie die Meningoenzephalitis unbekannter Ursache und immunmedierte Polyneuropathie.

Beim Hund geht eine immunmedierte Entzündung des zentralen Nervensystems größtenteils mit fulminanten und lebensbedrohlichen neurologischen Ausfällen einher und benötigt eine schnelle Diagnosefindung, um eine Therapie starten zu können. Trotz verschiedener Therapieansätze ist die Prognose, dass die Tiere die Erkrankung überleben und in eine klinische Remission gehen, meist eher vorsichtig. Viele Hunde benötigen jahrelange oder sogar lebenslange immunsuppressive Therapie. Da die exakte Ätiologie noch unbekannt ist, wird diese Art von Meningoenzephalitis in der veterinärmedizinischen Literatur aktuell als „Meningoenzephalitis unbekannter Ursache“ bezeichnet. Für die Entstehung wird eine noch nicht genau bekannte Interaktion zwischen Umweltfaktoren sowie bei einigen Hunderassen auch eine genetische Veranlagung angenommen. Die häufigste chronische immunmedierte Entzündung des Nervensystems beim Menschen ist die Multiple Sklerose, die ebenfalls mit immunsuppressiver Therapie, aber auch immunmodulierender Therapie behandelt wird.

Andere immunmedierte Erkrankungen haben zwar akut auftretende schwere Symptome, aber einen gutartigen Krankheitsverlauf. Eine klassische immunmedierte neurologische Erkrankung bei der Katze ist die idiopathische Polyneuropathie. Katzen mit dieser Erkrankung haben ebenfalls deutliche neurologische Auffälligkeiten, aber versterben nicht an der Erkrankung und es kann zu einer spontanen Remission der klinischen Symptome kommen.

Ziel der Arbeit ist es, diese zwei häufigen neurologischen immunmedierten Erkrankungen bei Hunden und bei Katzen zu beschreiben, die Meningoenzephalitis unbekannter Ursache beim Hund sowie die idiopathische immunmedierte Polyneuropathie bei der Katze und Daten zum Vorkommen und Krankheitsverlauf bei beiden Krankheiten sowie genetische Risikofaktoren für die nekrotisierende Meningoenzephalitis beim Mops an einer größeren europäischen Studienpopulation zu erheben.

II. LITERATURÜBERSICHT

1. Übersicht Meningoenzephalitis

Bei Entzündungen des Gehirns sowie der umgebenden Meningen spricht man von einer Meningoenzephalitis und bei Beteiligung des Rückenmarks auch von einer Meningoenzephalomyelitis. Die Entzündungen können hierbei im Bereich des Gehirns, des Rückenmarks oder der Meningen liegen (CORNELIS et al., 2019).

1.1. Meningoenzephalitis beim Hund

Man unterscheidet zwischen infektiösen und nicht-infektiösen Ursachen einer Meningoenzephalitis. Bei der nicht-infektiösen Meningoenzephalitis wird eine immunmedierte Ätiologie angenommen (CORNELIS et al., 2019).

1.1.1. Infektiöse Meningoenzephalitis

Eine infektiöse Meningoenzephalitis kann durch bakterielle Erreger, virale Erreger, Parasiten, Protozoen oder Pilze verursacht werden.

Bakterielle Meningoenzephalitiden und intrakranielle Empyeme entstehen am häufigsten durch fortgeleitete Entzündungen (z. B. durch Otitis media/interna, Rhinitis, Zahnentzündungen), durch perforierende Verletzungen (z. B. durch Bissverletzung, Trauma, Schusswunde), durch hämatogen gestreute systemische Infektionen oder durch Kontakt des Liquor cerebrospinalis mit der Körperoberfläche (BUTTERFIELD et al., 2023; FORWARD et al., 2019; RAWSON et al., 2023; TUN et al., 2018). Selten wandert auch Fremdkörpermaterial in das Gehirn (LEHNER & CZEIBERT, 2023; QIN et al., 2023). Allgemein sind bakterielle Meningoenzephalitiden beim Hund aber eher selten beschrieben, abgesehen von einer otogen aufsteigenden Meningoenzephalitis und perforierenden Bissverletzungen (ALLAN et al., 2004; BUHMANN et al., 2020; ESPINO et al., 2006; RAWSON et al., 2023). Typische Beispiele von aufsteigenden bakteriellen Erregern sind *Escherichia coli*, *Streptococcus* spp., *Klebsiella* spp., *Staphylococcus* spp., *Pasteurella* spp., *Actinomyces* spp., *Nocardia* spp., *Fusobacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Eubacterium* spp., *Prevotella* spp. und *Bacteroides* spp. (ALLAN et al., 2004; COUTO et al., 2000; ESPINO et al., 2006; FARRAR et al., 2005; IRWIN & PARRY, 1999; RADAELLI & PLATT,

2002; RAWSON et al., 2023; SONG et al., 2015). Fieber zeigen 13-48 % der betroffenen Hunde, 25-43 % der Hunde zeigen entzündliche Blutbildveränderungen (RADAELLI & PLATT, 2002; RAWSON et al., 2023). Ein sehr häufiges Symptom bei 27-42 % der Hunde sind Nackenschmerzen (IRWIN & PARRY, 1999; RADAELLI & PLATT, 2002; RAWSON et al., 2023). In der Anamnese sollte abgefragt werden, ob der Hund in letzter Zeit eine Bissverletzung oder eine chronische Ohrenentzündung hatte. Mithilfe einer Magnetresonanztomografie (MRT) oder einer Computertomografie (CT) wird die Diagnose Meningoenzephalitis gestellt und nach möglichen Eintrittsherden gesucht (BUTTERFIELD et al., 2023; RAWSON et al., 2023). Am wichtigsten zur Abgrenzung von einer immunmedierten Meningoenzephalitis ist die Punktion des Liquor cerebrospinalis; hier findet sich meist eine neutrophile Pleozytose zusätzlich zu einem erhöhten Protein. Intrazelluläre Bakterien sind diagnostisch für eine bakterielle Meningoenzephalitis (ESPINO et al., 2006; IRWIN & PARRY, 1999; NAZIFI et al., 2006; RADAELLI & PLATT, 2002; REPORT, 2002). Bei einer neutrophilen Pleozytose im Liquor cerebrospinalis sollte immer eine bakterielle Kultur angelegt werden; teilweise verlaufen diese aber auch falsch negativ (RAWSON et al., 2023; SONG et al., 2015). Behandelt wird eine bakterielle Meningoenzephalitis meist mit ein oder mehreren Antibiotika für mehrere Wochen und einer niedrigen Dosis Kortison; in manchen Fällen, gerade bei intrakraniellen oder spinalen Empyemen, kann auch eine chirurgische Dekompression und Debridement nötig sein (BLANCO et al., 2022; LAWS et al., 2022; SONG et al., 2015). Die Prognose ist in der Literatur sehr unterschiedlich angegeben. Berichtete Überlebenszeiten sind bei Radaelli und Platt et al. nur 0 bis 42 Tage; in anderen Studien überleben die Tiere die Erkrankung und genesen wieder komplett (BUTTERFIELD et al., 2023; DENNIS et al., 2005; ESPINO et al., 2006; RADAELLI & PLATT, 2002; RAWSON et al., 2023; SONG et al., 2015). Es kann jedoch zu Rückfällen oder auch zu dauerhaft bestehen bleibenden Symptomen kommen (RADAELLI & PLATT, 2002; RAWSON et al., 2023).

Des Weiteren können verschiedene Viruserkrankungen beim Hund zur Meningoenzephalitis führen. Je nach Region kommen bestimmte Erreger vor.

Eine große Rolle spielt noch immer das kanine Staupe-Virus. Betroffene Hunde erkranken systemisch und zeigen Fieber, Symptome einer Magen-Darm-Infektion, einer Infektion des Respirationstrakts sowie neurologische Symptome (BEINEKE

et al., 2009; ELIA et al., 2006; FEIJÓO et al., 2021; GÜLERSOY et al., 2023; MARTELLA et al., 2008; VON MESSLING et al., 2003). Seit den 1950er Jahren steht ein Impfstoff zur Verfügung; dennoch gibt es noch Fälle bei ungeimpften Hunden und auch bei geimpften sind Infektionen mit dem kaninen Staupe-Virus beschrieben (ELIA et al., 2006; FEIJÓO et al., 2021; MARTELLA et al., 2008). Die neurologischen Symptome treten in der Regel sehr spät im Krankheitsverlauf auf und repräsentieren eine akute Demyelinisierung (demyelinisierende Leukoenzephalomyelitis). Beschriebene auftretende neurologische Symptome sind Kreislaufen, Kopfschiefhaltung, Nystagmus, Paralyse, Krämpfe, Kleinhirnsymptome, Ataxie, Speicheln und Demenz (BREWIN et al., 2021; BURAGOHAIN et al., 2017; MARTELLA et al., 2008; VANDEVELDE & JAGGY, 1982). Bei Hunden mit einem intakten Immunsystem ist eine Elimination des Virus ohne klinische Symptome möglich; viele Hunde versterben jedoch auch an der Erkrankung (BREWIN et al., 2021; BURAGOHAIN et al., 2017; ELIA et al., 2006; MARTELLA et al., 2008). Im MRT finden sich asymmetrische multifokale hyperintense Läsionen in der T2-gewichteten Sequenz in der grauen Substanz, die sich in der T1-Wichtung hypo- bis isointens darstellen und eine leichte Kontrastmittelanreicherung zeigen. Ein PCR-Nachweis kann aus Blut, Urin, Konjunktivaltupfer und Liquor cerebrospinalis erfolgen (BATHEN-NOETHEN et al., 2008; DESTRI et al., 2020). Hunde, die die Erkrankung überleben, behalten meist einige Symptome zurück wie einen hypermetrischen Gang, Myoklonus („Staupe Tick“), Drangwandern und Kopfpresen (MARTELLA et al., 2008). In seltenen Fällen ist auch eine chronische Staupe Virus Infektion beschrieben („old dog encephalitis“), vor allem bei vollständig geimpften Hunden. Hierbei findet sich eine perivaskuläre und parenchymale lymphoplasmazytäre Enzephalitis im Großhirn (MARTELLA et al., 2008; VANDEVELDE & JAGGY, 1982). Eine kausale Therapie existierte nicht; bei Sekundärinfektionen sollte Antibiotikum gestartet werden, ansonsten wird eine symptomatische Therapie durchgeführt (FEIJÓO et al., 2021; GÜLERSOY et al., 2023; MARTELLA et al., 2008; VANDEVELDE & JAGGY, 1982).

Auch eine große Rolle spielt das Frühsommer-Meningoenzephalitis Virus (FSME); im englisch-sprachigen Raum ist es besser bekannt unter dem Namen „tick-borne encephalitis virus“. Das Virus ist ein Flavivirus und wird von Zecken (*Ixodes ricinus*, *Ixodes persulcatus*) übertragen und tritt auch in Deutschland häufig auf

(GARCÍA-BOCANEGRA et al., 2018; KLEEB et al., 2021; LINDHE et al., 2009; NYGREN et al., 2022; ROELANDT et al., 2011). Den Namen hat es aufgrund seines saisonalen Auftretens erhalten (vor allem im Frühjahr und Herbst). Die Anzahl der Fälle stiegen in den letzten Jahren deutlich an (KLEEB et al., 2021; LESCHNIK et al., 2002; PFEFFER & DOBLER, 2011). Drei Subtypen kann man unterscheiden: Europäisches Virus, Sibirisches Virus und Fernöstliches Virus; diese sind mit einem unterschiedlichen Schweregrad der Symptome verbunden (PFEFFER & DOBLER, 2011). Histologisch findet sich eine lymphohistozytäre Infiltration der Meningen, des Großhirns, des Hirnstamms und des Rückenmarks, Nekrose der Neurone, Karyorrhexis der Gliazellen und Mikrogliosis (ANDERSSON et al., 2020; KLEEB et al., 2021). Es wird zwischen perakuten, akuten und chronischen Verläufen unterschieden; ungefähr die Hälfte der Hunde zeigt trotz Erkrankung keine Symptome (LESCHNIK et al., 2002). Die Inkubationszeit beträgt zwischen fünf und neun Tagen (ANDERSSON et al., 2020). Es werden zwei symptomatische Phasen unterscheiden: In der ersten Phase treten hohes Fieber, Verhaltensänderungen, Muskelschmerzen, gastrointestinale Symptome, Lymphopenie, erhöhte Leberwerte und Thrombozytopenie auf; in der zweiten Phase die neurologischen Symptome (KLEEB et al., 2021; LESCHNIK et al., 2002; PFEFFER & DOBLER, 2011). Zu den auftretenden neurologischen Symptomen zählen verändertes Verhalten, reduziertes Bewusstsein, vestibuläre Symptome, epileptische Anfälle, Paresen, Ataxie, reduzierter Muskeltonus der Gliedmaßen, Facialis-Parese, Schluckschwierigkeiten, Gehirnnervenausfälle und Nackenschmerzen (ANDERSSON et al., 2020; KLEEB et al., 2021; STADTBÄUMER et al., 2004). In der MRT-Untersuchung finden sich in der grauen Substanz (Thalamus, Hippocampus, Hirnstamm, Basalnuclei, Ventralhorn) bilateral symmetrische Läsionen, die sich T2-hyperintens und T1-hypo- bis isointens ohne Kontrastmittelanreicherung präsentieren. In manchen Fällen sieht man auch keinerlei Veränderungen in der Kernspintomografie (BECKMANN et al., 2014, 2016; BENDER et al., 2005; KLEEB et al., 2021; SIEVERT et al., 2016). In der Untersuchung des Liquor cerebrospinalis findet sich ein erhöhtes Protein und eine lymphozytäre oder mononukleäre Pleozytose (BECKMANN et al., 2014, 2016; KLEEB et al., 2021). Die meisten Hunde sind seropositiv für FSME, wichtig für die Diagnose ist daher ein positiver PCR-Test aus dem Liquor cerebrospinalis (ANDERSSON et al., 2020; ROELANDT et al., 2011). Eine andere Diagnosebestätigung wäre ein positiver IgM-Titer oder ein vierfacher Anstieg des

IgG-Titers innerhalb von zwei Wochen (PFEFFER & DOBLER, 2011). In der pathologischen Untersuchung wurde mittels Immunhistopathologie Virusantigen im Neuroparenchym nachweisen (PFEFFER & DOBLER, 2011). Eine kausale Therapie für FSME gibt es nicht; daher versucht man eine symptomatische Therapie mit Physiotherapie, Sedation und Antikonvulsiva (KLEEB et al., 2021; LESCHNIK et al., 2002; PFEFFER & DOBLER, 2011). Wichtig zur Prävention ist es Zeckenbisse zu vermeiden, da es keinen für Hunde zugelassenen Impfstoff gibt (PFEFFER & DOBLER, 2011). 16-50 % der Hunde versterben innerhalb der ersten Woche; viele der überlebenden Hunde brauchen mehrere Monate oder sogar Jahre, um sich wieder vollständig zu erholen; die Prognose ist somit als vorsichtig zu bewerten (ANDERSSON et al., 2020; KLEEB et al., 2021; LESCHNIK et al., 2002; LINDHE et al., 2009; PFEFFER & DOBLER, 2011).

Ebenso wurden Einzelfälle von Borna-Virus-Infektionen beim Hund beschrieben (WEISSENBOCK et al., 1998). Diese Erkrankung wurde mit einem geografisch beschränktem und saisonalen Auftreten sowie fatalem Verlauf beschrieben (WEISSENBOCK et al., 1998).

Ein weiteres Beispiel einer seltenen Viruserkrankung ist eine Infektion mit dem West-Nil-Flavivirus in Endemiegebieten, wobei der Hund als wenig empfänglich gilt (AUSTGEN et al., 2004; BOSCO-LAUTH & BOWEN, 2019; GARCÍA-BOCANEGRA et al., 2018; READ et al., 2005), die Pseudowut (Aujeszky-Virus) (HAWKINS & OLSON, 1985; KLOSE et al., 2012; KOTNIK et al., 2006) und Tollwut (Lyssa-Virus) (BARNES et al., 2003; KNOBEL et al., 2013). Bei Welpen sind vor allem Infektionen mit dem kaninen Herpesvirus (DECARO et al., 2008; JAGER et al., 2017; PERCY et al., 1968), mit dem Parvovirus (MARENZONI et al., 2019; NIVY et al., 2011; SCHAUDIEN et al., 2010), mit dem kaninen Adenovirus (HORNSEY et al., 2019), mit dem kaninen Parainfluenza Virus (BAUMGÄRTNER et al., 1982) und mit östlicher Pferdeenzephalomyelitis (ANDREWS et al., 2018; FARRAR et al., 2005) beschrieben.

Vereinzelt finden sich auch Berichte über Meningoenzephalitiden in Verbindung mit *Leishmania infantum* (DA COSTA OLIVEIRA et al., 2017; GIANNUZZI et al., 2017; LIMA et al., 2003; MÁRQUEZ et al., 2013; VIÑUELAS et al., 2001), *Hepatozoon* spp. (MARCHETTI et al., 2009), *Rickettsia* spp. (LEVINE et al., 2010), *Ehrlichia canis* (AROCH et al., 2018; BAJER et al., 2013; KAEWMONGKOL et al., 2016), *Babesia* spp. (CARDINOT et al., 2016),

Anaplasma und *Borrelia* (Jäderlund et al., 2009; Eberts et al., 2011; Bajer et al., Bartner et al., 2018).

Auch verschiedene Parasitosen können zu einer Meningoenzephalitis führen; die häufigsten Beispiele sind *Toxoplasma gondii*, *Neospora caninum* und *Angiostrongylus vasorum* (ALCOVERRO et al., 2019; COELHO et al., 2018; DUBEY, 2003; GAROSI et al., 2010; GRIFFIN et al., 2008; LEPRI et al., 2011; LUNN et al., 2012). *Toxoplasma gondii* und *Neospora caninum* können zu einer Meningoenzephalitis und -myelitis sowie einer Myositis führen. In Hunden mit intaktem Immunsystem verlaufen diese Infektionen meist subklinisch. Eine klinische Erkrankung wird vor allem in immunsupprimierten oder sehr jungen Hunden beobachtet. Ein PCR- bzw. Antikörper-Nachweis kann aus dem Liquor cerebrospinalis bzw. Serum erfolgen (ELBERT et al., 2022; MORGANTI et al., 2024). *Angiostrongylus vasorum* ist ein Nematode, der in der Regel das rechte Herz sowie Pulmonalarterien bei Hundartigen befällt. Teilweise kommt es zu einer disseminierten Infektion, die zu akuten neurologischen Symptomen führen kann durch Einblutungen im Gehirn oder Rückenmark (DENK et al., 2009; LEPRI et al., 2011; NEGRIN et al., 2008). Dies tritt in ca. 4 % der Fälle auf. Der Goldstandard zum Nachweis einer Infektion ist das modifizierte Baermann-Verfahren, wodurch man Laven im Kot nachweisen kann. Ebenso stehen serologische Tests zum Nachweis von Antikörpern oder Antigenen zur Verfügung (TAULESCU et al., 2023). Seltener sind Meningoenzephalitiden durch, z. B. *Encephalitozoon cuniculi* und *Sarcocystis neurona* beschrieben (DUBEY et al., 2015; SNOWDEN et al., 2009).

Verschiedene Infektionen mit Pilzen können ebenfalls in seltenen Fällen zu Meningoenzephalitiden führen. Beispiele hierfür sind unter anderem *Aspergillus* spp., *Cryptococcus neoformans/gattii*, *Sporobolomyces roseus*, *Fusarium* spp., *Prototheca*, *Trichosporon montevidense*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Cladophialophora bantiana*, *Cladosporium cladosporioides*, *Blastomyces dermatides* und *Canindia albicans* (BENTLEY et al., 2018; BRYAN et al., 2014; SAEY et al., 2011; SALVADORI et al., 2008; SCHULTZ et al., 2008; TOLBERT et al., 2023; EVANS et al., 2004; GIRI et al., 2011; KERL, 2003; LAUNCELOTT et al., 2016; LAVELY & LIPSITZ, 2005; MÁRQUEZ et al., 2012; O'TOOLE et al., 2003; ROYAUX et al., 2024).

1.1.2. Immunmedierte Meningoenzephalitis

Neben den eben beschriebenen infektiösen Ursachen einer Meningoenzephalitis beim Hund gibt es die nicht-infektiöse Meningoenzephalitis, bei der eine immunmedierte Ätiologie vermutet wird. Diese ist besser bekannt unter dem Begriff Meningoenzephalitis unbekannter Ursache (MUO) (COATES & JEFFERY, 2014; CORNELIS et al., 2019). Unter dem Überbegriff Meningoenzephalitis unbekannter Ursache werden auf der Basis der histologischen Befunde zwei Gruppen unterschieden: die granulomatöse Meningoenzephalitis (GME) sowie die nekrotisierende Enzephalitis (NE). Letztere besteht aus zwei Untergruppen, der nekrotisierenden Meningoenzephalitis (NME) und der nekrotisierenden Leukoenzephalitis (NLE). Eine genaue Unterscheidung der einzelnen Krankheiten ist nur anhand einer histologischen Untersuchung des Gehirns möglich. Die histologische Diagnose spielt in der Praxis jedoch eine untergeordnete Rolle, da dies die Therapie nicht beeinflusst und der Fokus somit eher auf dem Schweregrad der neurologischen Symptome und dem Ausschluss infektiöser Meningoenzephalitiden liegt (COATES & JEFFERY, 2014; GONÇALVES et al., 2023; GRANGER et al., 2010).

Weiter zählen zu den nicht-infektiösen Entzündungen des zentralen Nervensystems (ZNS) die Steroid-responsive Meningitis-Arteriitis, das idiopathische Tremorsyndrom und die eosinophile Meningoenzephalitis. Diese Erkrankungen fallen aufgrund von bestimmten diagnostischen Kriterien nicht unter den Überbegriff Meningoenzephalitis unbekannter Ursache (COATES & JEFFERY, 2014; CORNELIS et al., 2019; GRANGER et al., 2010).

Die zugrundeliegende Pathogenese der nicht-infektiösen Meningoenzephalitiden ist ein aktueller Forschungsfokus. Man geht für die Entstehung von einer Kombination aus genetischer Veranlagung, überschießender Immunreaktion, Umwelteinflüssen sowie bestimmten Trigger-Faktoren zur Aktivierung autoreaktiver Zellen im ZNS (zum Beispiel vorangegangene virale Infektion) aus (ANDERSEN-RANBERG et al., 2021; COATES & JEFFERY, 2014; CORNELIS et al., 2017b; GRANGER et al., 2010; SCHATZBERG et al., 2005; SCHWAB et al., 2007). Verschiedene virale Infektionserreger wurden bereits als mögliche Ursache mittels Polymerase Ketten Reaktion (PCR), Serologie, Kultur oder Immunhistochemie ausgeschlossen, unter anderem das Herpesvirus, das Adenovirus, das Parainfluenzavirus, das Enzephalomyokarditisvirus, das

Bunjavirus, das Coronavirus, das Enterovirus, das Flavivirus, das Paramyxovirus, das Parechovirus und das kanine Parvovirus (BARBER et al., 2012; COLLINET et al., 2020; SCHATZBERG et al., 2005; SCHWAB et al., 2007).

Hunde, die an einer Meningoenzephalitis unbekannter Ursache erkrankt sind, zeigen meist hochgradige neurologische Symptome. Durch die neuroanatomische Lokalisation der Läsion wird bestimmt, welche Symptome genau auftreten. In Einzelfällen kann auch nur das Rückenmark erkrankt sein. Dies zeigt sich mit einer Myelitis, welche durch Gangauffälligkeiten mit Ataxien und Paresen sowie spinalen Schmerzen in Erscheinung tritt. Das Vorkommen einer Meningoenzephalitis unbekannter Ursache wurde bei einer Vielzahl an Hunderassen beschrieben und auch Mischlinge können erkranken, es bestehen aber auch Rasse Prädispositionen. Ebenso können Hunde jeden Alters erkranken. Am häufigsten sind allerdings Hündinnen kleiner Rassen zwischen drei und sieben Jahren betroffen (COATES & JEFFERY, 2014; GRANGER et al., 2010). In der Regel finden sich keine systemischen Zeichen einer Entzündungsreaktion, da sich die Entzündung isoliert vom Rest des Körpers abspielt; in manchen Fällen kann aber Fieber beobachtet werden. Dies steht im Gegensatz zu der Steroid-responsive Meningitis-Arteriitis (ANDERSEN-RANBERG et al., 2021; TALARICO & SCHATZBERG, 2010).

Die Diagnose beruht häufig auf einer Kombination aus MRT sowie der Untersuchung des Liquor cerebrospinalis und dem Ausschluss von Infektionskrankheiten, das bedeutet dem Ausschluss einer infektiösen Meningoenzephalitis. Auch eine CT-Untersuchung kann gemacht werden, die MRT-Untersuchung ist dem CT im Hinblick auf die Diagnose entzündlicher Veränderungen allerdings deutlich überlegen und daher wird aktuell ein CT bei Verdacht auf Meningoenzephalitis in der Regel nicht mehr durchgeführt.

Hinweisend auf eine Meningoenzephalitis unbekannter Ursache sind multifokale hyperintense Läsionen in der T2-Wichtung im MRT in verschiedenen Bereichen des Gehirns oder Rückenmarks, variable Kontrastmittelanreicherung der Läsionen und ein entzündlich veränderter Liquor cerebrospinalis (meist eine lymphozytäre Pleozytose mit vorwiegend mononukleären Zellen und ein erhöhter Proteingehalt) (CORNELIS et al., 2019). Die Entzündung zeigt sich nicht immer im MRT oder im Liquor cerebrospinalis (LAMB et al., 2005). Bei etwa 7 % der Hunde findet sich ein unauffälliges MRT, bei 14 % ein unauffälliges CT und bei 3-57 % der Hunde

verläuft die Untersuchung des Liquor cerebrospinalis unauffällig (CORNELIS et al., 2019; GRANGER et al., 2010; TALARICO & SCHATZBERG, 2010). Im zweiten Schritt wird eine infektiöse von einer nicht-infektiösen Meningoenzephalitis unterschieden; dies kann anhand von spezifischen Charakteristika im MRT sowie dem Liquor cerebrospinalis erfolgen. Zusätzlich müssen die häufigsten Infektionserreger als Ursache ausgeschlossen werden. Infektionserreger können sowohl aus dem Liquor cerebrospinalis als auch aus dem Serum getestet werden (COATES & JEFFERY, 2014).

In der Literatur wurde lange darauf hingewiesen, dass eine eindeutige Diagnose nur mittels histologischer Untersuchung einer Gehirnbiopsie oder eine Histologie des Gehirns post mortem gestellt werden (COATES & JEFFERY, 2014). Eine Biopsieentnahme ist jedoch mit vielen Risiken behaftet und schwierig durchzuführen. Einige Bereiche des Gehirns sind aufgrund ihrer Lage auch nicht zu erreichen (COATES & JEFFERY, 2014). Die Komplikationsrate liegt zwischen 12 % und 29 % (u.a. epileptische Anfälle, Verschlechterung des neurologischen Status, Hemi- oder Tetraparese), die meisten Symptome verschwinden jedoch innerhalb der nächsten 14 Tage wieder (FLEGEL et al., 2012; KOBLIK et al., 1999). Lange Zeit wurde die Biopsie zur Bestätigung in der Literatur postuliert und als Goldstandard beschrieben. In der Routine wird in der Regel die Diagnose einer immunvermittelten Meningoenzephalitis unbekannter Ursache, ohne histologische Bestätigung, anhand von einer Kombination des Signalements (Rasse, Alter), Verlaufs, Befunde der neurologischen Untersuchung und den Ergebnissen der weiterführenden Diagnostik (MRT, Liquor cerebrospinalis) gestellt, da eine Biopsie-Entnahme nicht praktikabel ist (CORNELIS et al., 2019; GRANGER et al., 2010).

Der Grundbaustein der Therapie einer Meningoenzephalitis unbekannter Ursache, bei der eine immunmedierte Ätiologie angenommen wird, ist die Immunsuppression. Das Ziel ist, eine langfristige klinische Remission der Erkrankung zu erreichen. Gleichzeitig ist der Erhalt der Lebensqualität trotz der Nebenwirkungen der immunsuppressiven Medikamente sowie der möglicherweise bestehen bleibenden dauerhaften neurologischen Ausfälle sehr wichtig (COATES & JEFFERY, 2014; CORNELIS et al., 2017b; GRANGER et al., 2010). Einzelne Hunde entwickeln sehr schwere neurologische Symptome durch ausgedehnte entzündliche Prozesse. Hierbei kommt es dann häufig zu erhöhtem Gehirndruck

und einer intrakraniellen Hypertension, bei der intensive Therapie und Überwachung sowie ergänzende gehirndrucksenkende Maßnahmen nötig ist. Ebenso ist bei diesen Hunden ein schneller Beginn der immunsuppressiven Therapie sehr wichtig. Bei Hunden mit epileptischen Anfällen als Symptom muss außerdem eine antikonvulsive Therapie begonnen werden (COATES & JEFFERY, 2014).

Histologischer Subtyp: granulomatöse Meningoenzephalitis

Die GME umfasst die meisten histologisch bestätigten Fälle von Meningoenzephalitis unbekannter Ursache; insgesamt repräsentiert diese Untergruppe 25 % aller entzündlicher Gehirnerkrankungen (COATES & JEFFERY, 2014; GRANGER et al., 2010). Die Ätiologie ist nicht geklärt (GRANGER et al., 2010). Man geht von einer Immunreaktion gegen das zentrale Nervensystem aus. Vermutet wird eine T-Zell-vermittelte allergische Reaktion vom verzögerten Typ; das auslösende Antigen konnte jedoch bis jetzt nicht identifiziert werden. Eine genetische Veranlagung, eine Infektion oder eine Impfung werden als möglicher Auslöser einer solch überschießenden Reaktion angesehen (CORNELIS et al., 2017b; GRANGER et al., 2010; UCHIDA et al., 2016).

Das histologische Bild ist eine Aggregation von Entzündungszellen (Lymphozyten, Makrophagen), die sich vor allem perivaskulär anordnen und das Gehirngewebe infiltrieren, was zu Nekrose, Gliose, parenchymalen Granulomen, leptomeningalen Infiltraten und Ödemen führt. Diese Läsionen finden sich vor allem in der weißen Substanz des Großhirns, Kleinhirns und Hirnstamms. Insgesamt zeigen sich mildere Läsionen als bei einer nekrotisierenden Meningoenzephalitis (NUHSBAUM et al., 2002; SUZUKI et al., 2003; UCHIDA et al., 2016).

Klassischerweise erkranken mittelalte Hunde kleiner Rassen (vor allem Toy-Rassen und Terrier) (ADAMO et al., 2007; MUÑANA & LUTTGEN, 1998); jedoch kann jede Rasse in jedem Alter diese Erkrankung entwickeln. Die häufigsten betroffenen Rassen sind der Toy-Pudel, der Malteser, der Dackel, der West Highland White Terrier und der Chihuahua (GRANGER et al., 2010). In manchen Studien wurden jedoch auch viele Hunde größerer Rassen beschrieben; bis zu 25 % der erkrankten Hunde wiegen über 15 kg (COATES & JEFFERY, 2014; CORNELIS et al., 2016a; GRANGER et al., 2010). Das klassische Alter ist vier bis acht Jahre. Weibliche Tiere scheinen häufiger betroffen zu sein, dies konnte jedoch

statistisch nicht nachgewiesen werden (CORNELIS et al., 2019; GRANGER et al., 2010).

Es sind drei verschiedene Formen beschrieben. Die erste Form ist die fokale Form, diese zeigt sich mit einem schleichenden Beginn und einem eher langsamen Verlauf (BARBER et al., 2012; COATES & JEFFERY, 2014; O'NEILL et al., 2005). Eine wichtige Differenzialdiagnose zu dieser Form ist ein Gehirntumor. Die zweite Form ist die okuläre Form der GME, die charakterisiert ist durch Entzündung des retinalen oder postretinalen Anteils des Sehnervs. Die betroffenen Hunde zeigen eine akute Blindheit mit einem fehlenden Pupillarreflex. Diese Form kommt eher seltener vor. Sie kann jedoch Teil der disseminierten Form sein oder sich hierzu entwickeln (KITAGAWA et al., 2009; MAEHARA et al., 2009; NUHSBAUM et al., 2002; TALARICO & SCHATZBERG, 2010). Die letzte Form ist die disseminierte (multifokale) Form der GME, bei der man einen akuten Beginn und schwere, schnell progressive Verläufe beobachten kann (CORNELIS et al., 2019; MAEHARA et al., 2009). Die fokale und die disseminierte Form kommen am häufigsten vor (NUHSBAUM et al., 2002). Die erkrankten Hunde zeigen am häufigsten Großhirn- oder Hirnstamm-Symptome oder Symptome einer multifokalen Gehirnerkrankung (COATES & JEFFERY, 2014; CORNELIS et al., 2019; GRANGER et al., 2010; O'NEILL et al., 2005). Bei 8 % der Hunde deuten die neurologischen Symptome auf eine Rückenmarkserkrankung hin (spinale Schmerzen, Ataxie, Paresen, Plegien) (GRANGER et al., 2010). Die individuellen Symptome richten sich nach den betroffenen Regionen im Gehirn und Rückenmark.

In der Bildgebung finden sich fokale oder multifokale hyperintense Läsionen in der T2-gewichteten Sequenz und in der fluid-attenuated-inversion-recovery (FLAIR), die Kontrastmittel anreichern. Diese sind unregelmäßig in der grauen und in der weißen Substanz verteilt (COATES & JEFFERY, 2014; CORNELIS et al., 2019; TALARICO & SCHATZBERG, 2010). Bei der okulären Form findet sich meist eine Kontrastmittelanreicherung des Nervus optikus (GRANGER et al., 2010; MAEHARA et al., 2009).

In der Untersuchung des Liquor cerebrospinalis findet sich häufig eine mononukleäre Pleozytose; ca. 16 % der Hunde haben jedoch eine normale Zellzahl (GRANGER et al., 2010).

Die Prognose muss als vorsichtig angesehen werden. Hunde mit fokalen neurologischen Symptomen haben eine deutlich längere Überlebenszeit als Hunde mit multifokalen neurologischen Symptomen, ebenso wie Hunde mit Großhirnläsionen bessere Überlebenszeiten haben als Hunde mit Hirnstammsymptomen (MUÑANA & LUTTGEN, 1998). Ca. 15 % der Hunde versterben bevor mit der Behandlung begonnen werden kann (GRANGER et al., 2010; MUÑANA & LUTTGEN, 1998). Die meisten Hunde, die an einer GME versterben, tun dies in den ersten drei Monaten nach Diagnosestellung (COATES & JEFFERY, 2014; CORNELIS et al., 2017b; LOWRIE et al., 2013).

Histologischer Subtyp: nekrotisierende Meningoenzephalitis

Eine weitere Untergruppe der Meningoenzephalitis unbekannter Ursache ist die NE; hier kann noch weiter zwischen der NME und der NLE unterschieden werden. Die klassische Rasse, die an einer NME erkrankt, ist der Mops (LEVINE et al., 2008). Die betroffenen Tiere sind meist etwas jünger als bei der GME (meist unter vier Jahre; sechs Monate bis sieben Jahre). Das durchschnittliche Alter liegt bei 18 Monaten (GRANGER et al., 2010; GREER et al., 2009; LEVINE et al., 2008). Weibliche Tiere sind häufiger betroffen als männliche (CORNELIS et al., 2019). Hündinnen mit brauner Fellfarbe haben ein signifikant höheres Risiko, zu erkranken als Rüden mit schwarzer Fellfarbe (GREER et al., 2009). Neben dem Mops erkranken jedoch auch andere Rassen, wie der Chihuahua (FLEGEL, 2017; HIGGINS et al., 2008; OSHIMA et al., 2023), Malteser (SCHRAUWEN et al., 2014), Papillon, Shih Tzu, Coton de Tulear, Brussels Griffon (COOPER et al., 2014), Pekinese (CANTILE et al., 2001; JUNG et al., 2012), West Highland White Terrier (ARESU et al., 2007; CORNELIS et al., 2016b), Französische Bulldogge (FLEGEL, 2017; TIMMANN et al., 2007) und Yorkshire Terrier (FLEGEL, 2017; LOTTI et al., 1999). Die NME wird vor allem als die Erkrankung des Mopses angesehen: In einer größeren Studienpopulation von 60 Möpsen mit Gehirnerkrankungen hatten 81 % eine histologisch bestätigte NME (LEVINE et al., 2008).

Betroffene Hunde zeigen zu 77 % Großhirnsymptome, zu 14 % Symptome einer multifokalen Gehirnerkrankung und zu 9 % Hirnstamm-Symptome (COATES & JEFFERY, 2014; CORNELIS et al., 2019; GRANGER et al., 2010). Epileptische Anfälle sind die häufigsten beschriebenen Symptome; bis zu 94 % der erkrankten Möpse zeigen epileptische Anfälle (COOPER et al., 2014; CORNELIS et al.,

2017b). Andere häufige Symptome sind Ataxie, zentrale Blindheit, Kopfpresen und reduziertes Bewusstsein. Die neurologische Untersuchung kann deutliche seitenbetonte Symptome zeigen (fehlende Drohreaktion, reduzierte Haltungs- und Stellreaktionen) (ARESU et al., 2007; COATES & JEFFERY, 2014). Stark betroffene Hunde können auch akut versterben aufgrund der starken Entzündungsreaktion im Gehirn (UCHIDA et al., 2016).

In der Kernspintomografie finden sich meist multifokale, asymmetrische intraaxiale Läsionen, die sich T2- und FLAIR-hyperintens und iso- oder hypointens in der T1-Wichtung darstellen, sowie eine periphere Kontrastmittelanreicherung zeigen. Meist sind die kortikale graue Substanz und die subkortikale weiße Substanz betroffen. Diese Herde können histologisch als Nekrose identifiziert werden (COATES & JEFFERY, 2014; CORNELIS et al., 2019; FLEGEL, 2017; LEVINE et al., 2008; TALARICO & SCHATZBERG, 2010).

In der Untersuchung des Liquor cerebrospinalis findet sich häufig eine lymphozytäre Pleozytose (LEVINE et al., 2008). Die Zellzahl im Liquor cerebrospinalis ist bei ca. 12,5 % der Hunde nicht erhöht (GRANGER et al., 2010).

Die Prognose ist als sehr vorsichtig anzusehen. Levine et al. beschrieben eine durchschnittliche Überlebenszeit von 93 Tagen nach der Diagnosestellung beim Mops (LEVINE et al., 2008). Eine maximale Überlebenszeit von sieben Monaten ist beschrieben worden (GREER et al., 2009). Eine antikonvulsive Therapie korreliert positiv mit der Überlebenszeit. Der Umfang der im MRT sichtbaren Läsionen korreliert nicht mit der Prognose, sondern nur mit der Dauer der Erkrankung (LEVINE et al., 2008).

Pathologische Veränderungen umfassen multifokale, asymmetrische, nekrotische Herde im zerebralen Kortex mit diffuser leptomeningealer, vor allem lymphozytärer Zellinfiltration und Schwellung der Gefäßendothelzellen. Um den Nekroseherd finden sich reaktive Astrozyten. In weiter fortgeschrittenen Fällen sieht man neben den Hauptläsionen im zerebralen Kortex auch Nekroseherde im Kleinhirn, Mesenzephalon und Thalamus (UCHIDA et al., 2016). Entzündliche Zellen finden sich perivaskulär und im Gehirnparenchym; bei diesen Zellen handelt es sich um eine Population aus CD3⁺ (T-Lymphozyten), CD20⁻, CD79^{acy-}, und/oder IgG⁺ Zellen (B-Lymphozyten und/oder Plasmazellen) und CD163⁺ Zellen (Makrophagen) (UCHIDA et al., 2016). Histologisch kann man NME in drei

Erkrankungs-Stadien einteilen: im akuten Stadium sieht man milde Infiltration von Entzündungszellen, im subakuten Stadium sieht man Malazie und ausgedehnte entzündliche Reaktionen und im chronischen Stadium findet man ausgedehnte Malazie und Kavitation (PARK et al., 2013).

Zur NME wurden sehr viele Untersuchungen zu genetischer Veranlagung und möglichen Auslösern und Biomarkern durchgeführt. Es wurden anhand eines indirekten Immunofluoreszenz-Tests Antikörper gegen die Astrozyten und GFAP („glial fibrillary acid protein“) im Serum und Liquor cerebrospinalis nachgewiesen; auch bei einigen Fällen von GME beim Hund konnten diese nachgewiesen werden (MATSUKI et al., 2004; SHIBUYA et al., 2007; UCHIDA et al., 1999, 2016). Anti-GFAP Autoantikörper wurden auch bei Menschen mit systemischen Lupus erythematosus, Alzheimer, Parkinson, Demenz und Autismus im Liquor cerebrospinalis nachgewiesen (TODA et al., 2007). Von Toda et al. wurden die höchsten Konzentrationen an anti-GFAP Autoantikörpern bei Hunden mit NME nachgewiesen; die diagnostische Sensitivität lag bei 91 %, die Spezifität bei 73 %. Hohe Konzentrationen wurden auch bei SRMA, Infarkten, GME, Gliom und Staupeenzephalitis nachgewiesen (TODA et al., 2007). GFAP ist ein Astrozyten-spezifisches Intermediärfilament-Protein; zu seinen Funktionen zählt die Aufrechterhaltung der Morphologie der Astrozyten, die Integrität der Blut-Hirnschranke und die Modulation der Wirksamkeit der Synapsen. Wenn Astrozyten zerstört werden, wird GFAP im Liquor cerebrospinalis freigesetzt. Bei NME findet man sehr hohe Konzentration an GFAP im Liquor cerebrospinalis. Die Sensitivität dieser erhöhten GFAP-Konzentration im Liquor cerebrospinalis lag bei 77 % in den ersten 30 Tagen nach dem Beginn der klinischen Symptome (TODA et al., 2007). Ebenso zeigten einige der gesunden Mops eine erhöhte GFAP-Konzentration im Liquor, was auf eine angeborene Fragilität der Astrozyten beim Mops hinweisen könnte. Eine chronische Freisetzung von GFAP und/oder dauerhaft beschädigte Astrozyten könnten bei Hunden mit Veranlagung eine autoimmune Reaktion provozieren. Das parallele Auftreten von GFAP und Anti-GFAP Autoantikörpern kann zu einer Bildung von Immunkomplexen führen. Suzuki et al. konnten IgG und Komplement C3 im Kortex betroffener Hunde nachweisen. Die Autoren schlagen vor, dass eine Ablagerung von Immunkomplexen der NME zugrundeliegen könnte (SUZUKI et al., 2003; TODA et al., 2007). Studien haben beim Mops ein Risiko-Lokus auf dem Chromosom 12 und bestimmte Leukozyten-Antigen-Allele Klasse

2 gefunden, die mit der Entwicklung einer NME verbunden sind (Safra et al., 2011). Der genetische Risiko-Lokus bei Mops auf Chromosom 12 ist Teil des kaninen Leukozyten-Antigen Klasse 2 Komplexes (dog leucocyte antigen, DLA) (GREER et al., 2010). Eine genetische Veranlagung wird auch bei den anderen von NME betroffenen Hunderassen vermutet (COOPER et al., 2014). Schrauwen et al. untersuchten eine genetische Veranlagung beim Malteser und Chihuahua; Risiko-Loki beim Malteser wurden auf dem Chromosom 4 und Chromosom 15 identifiziert, sowie beim Chihuahua auf dem Chromosom 15 (SCHRAUWEN et al., 2014). Die NME beim Mops wurde auch mit der atypischen Form der humanen Multiplen Sklerose verglichen aufgrund deren mit humanen Leukozyten-Antigen-Allele (HLA) der Klasse 2; typische Veränderungen bei Multiplen Sklerose ist jedoch die Demyelination, welche bei der NME nicht auftritt (GREER et al., 2010, 2009; UCHIDA et al., 2016).

Histologischer Subtyp: nekrotisierende Leukoenzephalitis

Die NLE ist eine Untergruppe der NE. Es ist nicht schlussendlich geklärt, ob es sich bei der NME und der NLE tatsächlich um zwei verschiedene Erkrankungen handelt (UCHIDA et al., 2016). Hier erkrankten Yorkshire-Terrier, Shih Tzu, Mops und französische Bulldogge (DUCOTÉ et al., 1999; GRANGER et al., 2010; KUWAMURA et al., 2002; SPITZBARTH et al., 2010; TALARICO & SCHATZBERG, 2010; TIPOLD et al., 1993). Die betroffenen Tiere sind auch meist sehr jung (unter vier Jahre) (GRANGER et al., 2010). Der Verlauf wird als langsam progressiv beschrieben (TALARICO & SCHATZBERG, 2010).

Pathologische Veränderungen betroffen vor allem die zerebrale weiße Substanz und den Thalamus, weniger betroffen ist das Mesencephalon, der Hirnstamm und das Kleinhirn; das histologische Bild entspricht weitgehendst dem der NME (KIHO, T. YOSHIDA, I. KATSURAGAWA, M. SAKUSHIMA, M. USUI, S. UKAI, 1994; UCHIDA et al., 2016). Es finden sich ausgedehnte Nekroseherde und Kavitation, die etwas stärker ausgebildet sind als bei der NME, mononukleäre Zellinfiltrationen und reaktive Astroglie (COATES & JEFFERY, 2014; SCHRAUWEN et al., 2014; UCHIDA et al., 2016; VON PRAUN et al., 2006).

Häufig zeigen die Hunde vor allem Großhirn- und Hirnstamm-Symptome (COATES & JEFFERY, 2014; CORNELIS et al., 2019; GRANGER et al., 2010).

Die häufigsten Symptome sind epileptische Anfälle, zentrales Vestibularsyndrom, Kreislaufen und Blindheit (COATES & JEFFERY, 2014; CORNELIS et al., 2019).

Häufig stellen sich die Läsionen in der MRT-Untersuchung asymmetrisch in der weißen Substanz des Großhirns und des Hirnstamms T2- und FLAIR-hyperintens dar und reichern eher wenig Kontrastmittel an (CORNELIS et al., 2019; FLEGEL, 2017; GRANGER et al., 2010).

In der Untersuchung des Liquor cerebrospinalis findet sich eine monolymphozytäre Pleozytose und ein erhöhtes Protein (CORNELIS et al., 2019).

Genau wie die NME hat auch die NLE eine sehr schlechte Prognose (COATES & JEFFERY, 2014; GRANGER et al., 2010; VON PRAUN et al., 2006). Eine wichtige Differenzialdiagnose zur NLE stellt das „leigh-like“ Syndrome beim Yorkshire Terrier dar; hierbei handelt es sich allerdings um eine neurodegenerative mitochondriale Erkrankung, bei der ein Gentest zur Verfügung steht (BAIKER et al., 2009; DRÖGEMÜLLER et al., 2020).

Therapieprotokolle

Es gibt sehr viele Therapieansätze zur Behandlung der Meningoenzephalitis unbekannter Ursache, die teilweise sehr unterschiedliche Überlebenszeiten aufweisen (ADAMO & O'BRIEN, 2004; ADAMO et al., 2007; JONES et al., 2019; JUNG et al., 2012, 2007; KIM et al., 2010; LOWRIE et al., 2016; SMITH et al., 2009; STEE et al., 2020; WONG et al., 2010; BEDOS et al., 2020; BUHMANN et al., 2020; COATES et al., 2007; CORNELIS et al., 2019; FLEGEL et al., 2011; GNIRS, 2006; GRANGER et al., 2010; GREGORY et al., 1998). Es ist sehr schwer die einzelnen Studien mit den verschiedenen Therapieansätzen und Medikamenten im Hinblick auf die unterschiedlichen Überlebenszeiten zu vergleichen, da es aufgrund von ethischen Aspekten keine Placebo kontrollierten Studien gibt, ein unterschiedlich schneller Therapiebeginn Auswirkungen auf das Ansprechen haben kann, bei vielen Studien die Tiere, die in den ersten Tagen versterben, ausgeschlossen wurden, man ante mortem die Untergruppe der Meningoenzephalitis unbekannter Ursache in der Regel nicht bestimmen kann und auch neoplastische Gehirnerkrankungen in einzelnen Fällen nicht ausgeschlossen werden können. Auch unterscheiden sich die Studien in Hinblick auf den Schweregrad der Symptome und die erkrankten Gehirnregionen (CORNELIS et al., 2019). Der Therapieerfolg wird anhand des Ansprechens im Hinblick auf die

Symptome und die neurologische Untersuchung beurteilt, in manchen Fällen auch mit wiederholten, MRT- und Liquor-Untersuchungen gemessen (CORNELIS et al., 2019). Im Folgenden sollen die verschiedenen Therapien anhand von einigen beispielhaft ausgewählten Studien beschrieben werden.

Prednisolon:

Das Fundament der immunsuppressiven Therapie ist in nahezu allen beschriebenen Fällen Prednisolon. Dies wird teilweise kombiniert mit einem oder mehreren weiteren immunsuppressiven Medikamenten. Die ersten zwei bis vier Wochen wird in der Regel mit einer immunsuppressiven Dosis Prednisolon (2-4 mg/kg/Tag) behandelt. Diese Dosis wird dann schrittweise alle vier bis sechs Wochen reduziert, bis man auf der niedrigsten Dosis, bei der der betroffene Hund stabil bleibt, ankommt (COATES & JEFFERY, 2014). Derzeit wird vermutet, dass die meisten Rückfälle nach dem kompletten Absetzen von Prednisolon auftreten, daher wird diskutiert, dass die niedrigste Dosis langfristig verabreicht werden sollte (STEE et al., 2020). Bei Rückfällen wird vorgeschlagen, wieder mit der immunsuppressiven Dosis, wie zu Beginn der Behandlung, zu therapieren, ggf. zusätzlich mit einem weiteren Immunsuppressivum (COATES & JEFFERY, 2014). Prednisolon hat allerdings auch viele Nebenwirkungen, vor allem, wenn es in hohen Dosen über einen längeren Zeitraum angewendet wird, und kann somit teilweise erheblich die Lebensqualität der Hunde herabsetzen. Zu den Nebenwirkungen zählen unter anderem Magenulzera, steroid-induzierte Hepatopathie, Alopezie, schlechter Haarwuchs, Harnwegsinfektionen, Muskelabbau, Hautveränderungen, Polyurie/Polydypsie, Polyphagie, erhöhte Anfälligkeit für Krankheiten, Hyperkoagulabilität und Insulinresistenz (COATES & JEFFERY, 2014; CORNELIS et al., 2019). In Studien mit Prednisolon als Monotherapie variierte die Überlebenszeit erheblich. Die mediane Überlebenszeit betrug 14 Tage (MUÑANA & LUTTGEN, 1998), 28 Tage (PAKOZDY et al., 2009), 58.3 Tage (JUNG et al., 2007), 180 Tage (CORNELIS et al., 2017a) bis hin zu 602 Tagen (MERCIER & BARNES HELLER, 2015). Häufig reichte eine Monotherapie mit Prednisolon nicht aus eine vollständige Remission der Symptome zu erreichen, oder die Nebenwirkungen waren aufgrund einer zu hohen Dosis zu stark. Im Folgenden soll ein Überblick über weitere Immunsuppressiva gegeben werden, die allein oder bevorzugt in einer Kombination mit einer niedrigen Dosis an Prednisolon bei Meningoenzephalitis unbekannter Ursache eingesetzt werden können. Die mediane

Überlebenszeit mit einer Kombinationstherapie betrug in einer Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2010 240-590 Tage (GRANGER et al., 2010). Eine neuere single center prospektive kontrollierte und randomisierte Studie beschrieb, dass kein Unterschied in den Überlebenszeiten nach 7, 30 und 100 Tagen nachweisbar war, wenn die Hunde mit Prednisolon alleine oder in Kombination mit Cytarabin behandelt wurden (200 mg/m² über 8 Stunden intravenös (i. v.) initial). Allerdings hatten die meisten Tierbesitzer die Langzeittherapie mit Cytarabin in dieser Studie abgebrochen und der Langzeitverlauf wurde nicht untersucht (JONES et al., 2024).

Cytarabin:

Cytarabin ist ein Medikament mit zytostatischer und virostatistischer Wirkung aus der Gruppe der Pyrimidinanaloga (DI FRANZIA et al., 2021).

Eine Kombinationstherapie aus Cytarabin und Prednisolon gehört mit Sicherheit zur häufigsten Behandlungsform einer Meningoenzephalitis unbekannter Ursache. Beschriebene Nebenwirkungen von Cytarabin sind Myelosuppression, Magen-Darm-Symptome, Lethargie, Dermatitis, Haarkleid- und Hautveränderungen, Haarausfall, Juckreiz, Pyodermie, Dysphagie, Tremor an den Gliedmaßen, Schwäche, Lungenerkrankung, Uveitis und Caclinosi cutis (CORNELIS et al., 2017b). Bei Rosen et al. wurde des Weiteren ein mineralisierter Lungenthrombus bei zwei Hunden mit Langzeittherapie von Prednisolon und Cytarabin beschrieben (ROSEN et al., 2020).

Das ursprüngliche Protokoll von Cuddon et al. 2002 beschrieb eine Gabe von 50 mg/m² Körperoberfläche alle zwölf Stunden über zwei Tage; initial im drei-Wochen-Intervall für viermal, dann mit längeren Abständen um jeweils eine Woche bis zu sechs Wochen Intervallen; insgesamt über mindestens 72 Wochen.

Jones et al. führten 2019 eine Studie zu einer modifizierten Form des ursprünglichen Therapieprotokolls von Cuddon et al. durch. Sie behandelten vier Hunde mit drei verschiedenen Konzentrationen und Therapieprotokollen von Cytarabin. Die verschiedenen Therapieprotokolle betragen: einmalig 200 mg/m² subcutan (s. c.), zweimal 100 mg/m² s. c. im Abstand von zwölf Stunden und viermal 50 mg/m² s. c. im Abstand von jeweils zwölf Stunden. Zwischen der Behandlung mit den verschiedenen Therapieprotokollen lagen mindestens 21 Tage. Es wurden Blutentnahmen zum Zeitpunkt der Injektion, 30 Minuten, 45 Minuten, eine Stunde, zwei Stunden, vier Stunden, sechs Stunden und acht Stunden

durchgeführt und die Konzentration von Cytarabin im Plasma bestimmt. Die mittlere Maximaldosis im Plasma betrug 4230 ng/ml nach der 50 mg/m², 9293 ng/ml nach der 100 mg/m² und 16675 ng/ml nach der 200 mg/m² Gabe. Aufgrund dieser Ergebnisse empfehlen die Autoren eine Gabe von 100 bis 200 mg/m² Cytarabin s. c. mit zwölf Stunden Abstand, da hierdurch höhere Konzentrationen erreicht werden und dieses Therapieprotokoll leichter und weniger zeitintensiv durchzuführen ist (JONES et al., 2019).

Lowrie et al. beschrieben eine initiale i. v. Gabe von Cytarabin. Sie verglichen die Überlebenszeiten von einer Gruppe Hunde (41 Hunde) mit Meningoenzephalitis unbekannter Ursache, die 100 mg/m² Cytarabin i. v. Dauertropfinfusion über 24 Stunden als Initialdosis erhielten, mit einer Gruppe (39 Hunde), die 50 mg/m² alle zwölf Stunden s. c. über zwei Tage als Initialdosis erhielten. Insgesamt lebten 40 % der Hunde aus der s. c.-Gruppe und 90 % der Hunde aus der i. v.-Gruppe nach drei Monaten noch, woraus die Autoren schlossen, dass eine initiale i. v. Injektion von Cytarabin sich vorteilhaft auf die Überlebenszeit ausübt. Sie beschrieben keine bedeutende Toxizität (LOWRIE et al., 2016).

In einer früheren Fallserie von Lowrie et al. von 2013 wurde die Überlebenszeit von 39 Hunden beschrieben, die eine Kombinationstherapie aus Prednisolon und Cytarabin erhielten, wie zuvor von Cuddon et al 2002 beschrieben. Zweiundzwanzig Hunde starben in den ersten drei Monaten und 17 Hunde hatten einen guten Langzeitverlauf. Die mediane Überlebenszeit war 26 Tage. Die mediane Überlebenszeit der 17 Hunde mit einem guten Langzeitverlauf war 1616 Tage (LOWRIE et al., 2013).

In einer Fallserie von 2020 verglichen Stee et al. den Effekt einer einmaligen i. v. Dauertropfinfusion über 24 Stunden bei 42 Hunden, wobei alle Hunde zusätzlich Prednisolon erhielten, mit einer initialen Dauertropfinfusion gefolgt von s. c. Gaben im Abstand von initial drei Wochen, wie Lowrie et al. beschrieben (41 Hunde, retrospektive Kontrollgruppe aus Lowrie et al. 2016) (LOWRIE et al., 2016). Die Dosis der initialen Dauertropfinfusion betrug 100 mg/m² bei beiden Gruppen. Die s. c. Gabe erfolgte mit 50 mg/m² alle zwölf Stunden über zwei Tage. 40 Wochen nach der Diagnosestellung lebten noch 64,3 % der ersten Gruppe und 65,0 % der zweiten Gruppe, 36 Monate nach der Diagnose lebten noch 32,5 % der ersten Gruppe und 35,9 % der zweiten. Die mediane Zeit, bis ein Rückfall auftrat, war 299 Tage bei der ersten und 285 Tage bei der zweiten Gruppe, die meisten davon,

nachdem Prednisolon abgesetzt wurde. Aufgrund dieser Ergebnisse zeigte sich kein Vorteil einer zusätzlichen s. c. Gabe über mehrere Wochen nach der einmaligen i. v. Gabe (STEE et al., 2020).

Zarfoss et al. beschrieben 2006 auch eine Kombinationstherapie aus Prednisolon und Cytarabin an zehn Hunden. Die mediane Überlebenszeit war 531 Tage (46 bis 1025 Tage); fünf Hunde lebten noch zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der Studie (ZARFOSS et al., 2006).

Menaut et al. behandelten elf Hunde mit einer Kombination aus Cytarabin und Prednisolon. Die Überlebenszeiten lagen zwischen 78 und 603 Tagen. Die Wahrscheinlichkeit, dass die Hunde zwei Jahre überlebten, betrug 58,4 % (MENAUT et al., 2008).

Auch Mercier et al. behandelten in ihrer Fallserie von 16 Hunden drei Hunde, die nicht auf eine Monotherapie mit Prednisolon angesprochen hatten, zusätzlich zweimal täglich über zwei Tage mit Cytarabin mit 50 mg/m². Dieses Protokoll wurde alle drei Wochen wiederholt. Die Überlebenszeit aller 16 Hunde betrug median 602 Tage (45-1100 Tage); von den 16 Hunden lebten sieben Hunde zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der Daten noch (MERCIER & BARNES HELLER, 2015).

Ciclosporin:

Ciclosporin gehört zur Gruppe der Immunsuppressiva und hemmt die Transkription von Zytokinen in T-Zellen. Es führt nicht zur Myelosuppression oder Hepatopathie, wie viele andere Medikamente zur Therapie einer Meningoenzephalitis unbekannter Ursache (ADAMO & O'BRIEN, 2004; TEDESCO & HARAGSIM, 2012).

In einer Fallserie wurden drei Hunde mit Verdacht auf GME nach erfolgloser Therapie mit Prednisolon mit Ciclosporin in einer Dosis von 10 mg/kg einmal täglich oral für sechs Wochen behandelt; daraufhin wurde die Dosis um 50 % reduziert, ggf. auch noch weiter. Hierunter zeigten alle eine nahezu vollständige Remission der Symptome. Als Nebenwirkung wurde Erbrechen beschrieben. Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung lebten alle Hunde noch (sechs bis neun Monate nach Diagnosestellung) (GNIRS, 2006).

Adamo et al. behandelten zehn Hunde mit einer Meningoenzephalitis unbekannter Ursache mit Ciclosporin-Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon und/oder Ketokonazol. vier Hunde erhielten Ciclosporin-Monotherapie, zwei Hunde erhielten Ciclosporin und Prednisolon, drei Hunde erhielten Ciclosporin und Ketokonazol und ein Hund erhielt Ciclosporin, Prednisolon und Ketokonazol. Die Ciclosporin-Dosierung wurde so angepasst, dass im Blut ein Spiegel zwischen 200 und 400 ng/ml nachgewiesen werden konnte (zwischen 3 und 15 mg/kg ein- oder zweimal täglich oral). Die Dosierung von Ketokonazol betrug 8 mg/kg einmal täglich oral. Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der Studie lebte noch die Hälfte der Hunde. Die mediane Überlebenszeit betrug 930 Tage (60 bis >1290 Tage). Alle noch lebenden Hunde zeigten eine komplette Remission der Symptome. Bei neun Hunden wurde die Punktion des Liquor cerebrospinalis wiederholt, womit man ebenso die labordiagnostische Remission zeigen konnte. Beobachtete Nebenwirkungen waren Schuppenbildung, Zahnfleischhyperplasie, Hypertrichose, gastrointestinale Symptome und chronische Harnwegsinfektion (ADAMO et al., 2007).

In einer weiteren Fallserie von Adamo et al. wurden drei Hunde mit GME mit Ciclosporin behandelt. Die Hunde erhielten 3-10 mg/kg Ciclosporin zweimal täglich, einer davon in Kombination mit Prednisolon. Ein Hund wurde acht Wochen nach Diagnosestellung aufgrund einer deutlichen neurologischen Verschlechterung euthanasiert. Dermatologische Nebenwirkungen traten auf. Zwei Hunde waren zum Zeitpunkt der Studienveröffentlichung (zwölf Monate nach Diagnosestellung) noch am Leben und zeigten eine Remission der neurologischen Symptome (ADAMO & O'BRIEN, 2004).

Jung et al. führte mehrere Studien zur Wirksamkeit von Ciclosporin durch. Eine verglich eine Prednisolon-Monotherapie mit einer Kombinationstherapie mit Ciclosporin (5 mg/kg einmal täglich oral). Keiner der Hunde zeigte Nebenwirkungen durch Ciclosporin. Die mittlere Überlebenszeit der Ciclosporin-Gruppe betrug 305,7 +/- 94,7 Tage, die der Prednisolon-Monotherapie-Gruppe 58,3 +/- 30,5 Tage (JUNG et al., 2007).

In einer weiteren Fallserie beschreiben Jung et al. die Behandlung von drei Hunden mit Prednisolon (0,5-1 mg/kg zweimal täglich oral) und Ciclosporin (6-10 mg/kg einmal täglich oral); jeweils einer wurde histologisch post mortem mit einer NME,

NLE und GME diagnostiziert. Die Überlebenszeiten betragen 170, 70 und 21 Tage (JUNG et al., 2013).

In einem anderen Fallbericht beschreibt Jung et al. einen Pekinesen mit histologisch bestätigter NME, der mit einer Kombinationstherapie aus Prednisolon und Ciclosporin (6 mg/kg einmal täglich) 1096 Tage überlebte (JUNG et al., 2012).

Die Autoren Pakozdy et al. verglichen erneut Hunde mit einer Prednisolon Monotherapie und einer Kombinationstherapie mit Ciclosporin (3 mg/kg zweimal täglich). Die Überlebenszeit der Gruppe mit der Kombinationstherapie betrug median 620 Tage; ein Teil der Hunde lebte zum Zeitpunkt der Beendigung der Studie noch. Ein Hund entwickelte als Nebenwirkung Juckreiz und eine hämorrhagische Gastroenteritis (PAKOZDY et al., 2009).

In einer Fallserie von Brady et al. werden 40 Hunde mit einer Meningoenzephalitis unbekannter Ursache mit einer Kombination aus Prednisolon und Ciclosporin therapiert. Ciclosporin wurde in einer Dosis von 3-5 mg/kg zweimal täglich gestartet; die Dosis wurde so angepasst, dass der Spiegel zwischen 200 und 500 ng/ml lag (2-8,7 mg/kg zweimal täglich). Die mediane Überlebenszeit war 1345 Tage (38 bis 2044 Tage), 16 Hunde lebten noch bei Studienabschluss; 25 % der Hunde starben in den ersten drei Monaten nach Diagnosestellung (BRADY et al., 2020).

In einer weiteren Fallserie wurden nur Hunde mit immunmediierter Neuritis des N. opticus eingeschlossen (okuläre Form der GME). Die Studie umfasste 28 Hunde, die mit unterschiedlichen Behandlungsprotokollen therapiert wurden; insgesamt erlangten 64 % die Sehkraft zurück. Vier Hunde wurden mit Prednisolon und Ciclosporin behandelt, drei mit Prednisolon, Ciclosporin und Cytarabin und zwei mit Prednisolon, Ciclosporin und Azathioprin. Von diesen vier Hunden erlangten 50 % das Sehvermögen wieder. Die mediane Zeit, bis das Sehvermögen wiederkam, waren 10,5 Tage (2-60 Tage). Die Hunde, die nach der Therapie wieder sehen konnten, wurden durchschnittlich 365 Tage (56-2920 Tage) behandelt, die, die nicht wieder sehen konnten 180 Tage (21-1095 Tage). Fünf Hunde hatten einen Rückfall nach Dosisreduktion, von diesen gingen jedoch vier nach Hochsetzen der Dosierung wieder in eine klinische Remission und erlangten die Sehkraft zurück (BEDOS et al., 2020).

Mycophenolat:

Mycophenolat ist ein Immunsuppressivum, welches beim Menschen vorwiegend zur Behandlung im Zuge von Organtransplantationen eingesetzt wird (STAATZ & TETT, 2007).

Barnoon et al. führten eine Therapiestudie an 25 Hunden mit einer Meningoenzephalitis unbekannter Ursache durch. Die Hunde erhielten 2 mg/kg Prednisolon zweimal täglich und zweimal täglich Mycophenolat 20 mg/kg. Nebenwirkungen (blutiger Durchfall) werden bei ca. 20 % der Hunde innerhalb der ersten zwei Wochen beobachtet; Mycophenolat musste daraufhin abgesetzt werden. Insgesamt zeigten 60 % der 25 Hunde eine komplette Remission der Symptome, 35 % der Hunde eine teilweise Remission. Die mediane Überlebenszeit betrug 250 Tage (sechs bis >1679 Tage) und acht Hunde waren bei Studienabschluss noch am Leben. Auffällig war, dass vier Hunde der Rasse Mops sehr früh verstarben (mediane Überlebenszeit von 14 Tagen) (BARNOON et al., 2016).

Song et al. beschrieben 86 Hunde mit einer Meningoenzephalitis unbekannter Ursache, die mit Prednisolon in Kombination mit Mycophenolat behandelt wurden. Davon sprachen 75 Hunde auf die Therapie an und zeigten eine teilweise oder komplette Remission der Symptome. Als Nebenwirkungen traten gastrointestinale Symptome, erhöhte Infektionsanfälligkeit und Pankreatitis auf. Die Hunde mit kompletter Therapieansprache wiesen signifikant längere Überlebenszeit auf. Die mediane Überlebenszeit betrug 558 Tage (3-2624 Tage), 13 Hunde lebten zum Zeitpunkt der Beendigung der Studie noch (SONG et al., 2020).

In einem Fallbericht beschreiben Song et al. einen Hund, der post mortem mit einer NME diagnostiziert wurde. Dieser Hund erhielt eine Kombinationstherapie aus Prednisolon 1 mg/kg zweimal täglich und Mycophenolat 20 mg/kg zweimal täglich, woraufhin seine Symptome sich für einen Monat besserten. Am Tag 91 wurde der Hund euthanasiert, da sich trotz einer weiteren Kombinationstherapie mit Cytarabin (50 mg/m² alle zwölf Stunden über zwei Tage) die Symptome nicht verbesserten (SONG et al., 2016).

Woolcock et al. beschrieben in einer Fallserie die Therapie von 25 Hunden mit einer Meningoenzephalitis unbekannter Ursache mit Mycophenolat und Prednisolon. Die initiale Prednisolon-Dosis betrug 2 mg/kg/Tag. Die Dosis von Mycophenolat betrug median 20 mg/kg/Tag. 13 Hunde wurden zusätzlich mit Cytarabin therapiert, zwölf Hunde mit Ciclosporin, ein Hund mit Leflunomid und ein Hund mit

Lomustin. Davon zeigten 92 % der Hunde eine klinische Remission innerhalb des ersten Monats. Nebenwirkungen waren Erbrechen und Anorexie. Die mediane Überlebenszeit betrug 721 Tage (43-1672 Tage) (WOOLCOCK et al., 2016).

Azathioprin:

Azathioprin ist ein Immunsuppressivum, das bei vielen Autoimmunerkrankungen eingesetzt werden kann (WONG et al., 2010).

Wong et al. beschrieben 40 Hunden mit einer Meningoenzephalitis unbekannter Ursache, die mit einer Kombination aus Azathioprin und Prednisolon therapiert wurden. Prednisolon wurde mit 1 mg/kg zweimal täglich gestartet, Azathioprin mit 2 mg/kg einmal täglich gegeben. 60 % der Hunde zeigten eine vollständige Remission der neurologischen Symptome und 40 % eine teilweise Remission. 18 Hunde lebten noch bei Studienveröffentlichung. Die mediane Überlebenszeit betrug 1834 Tage (50-2469 Tage). Hunde mit kompletter klinischer Remission lebten signifikant länger. Nebenwirkungen waren Thrombozytose, Hypertriglyceridemie, Haarverlust, Gewichtszunahme, erhöhte Lipase/Amylase Aktivität, Anämie, Leukopenie, Harnwegsinfektionen, Hyperkalzämie, Erbrechen, Keratoconjunctivitis sicca, Hypokaliämie und Diabetes mellitus (WONG et al., 2010).

Leflunomid:

Leflunomid ist ein Immunsuppressivum, das in der Humanmedizin vor allem zur Behandlung von rheumatischen Erkrankungen eingesetzt wird (KUZMANOVA et al., 2003).

Gregory et al. behandelten fünf Hunde mit multifokaler Meningoenzephalomyelitis, bei denen zuvor auf Prednisolon alleine keine Besserung eingetreten war oder sehr starke Nebenwirkungen auftraten, mit Leflunomid in einer Dosierung von 2 bis 4 mg/kg/Tag in Kombination mit Prednisolon (GREGORY et al., 1998). Das Ziel war, die Prednisolondosis unter der Leflunomid-Therapie zu reduzieren und Prednisolon abzusetzen. Die Startdosis von Leflunomid betrug 4 mg/kg einmal täglich oral. Der Wirkspiegel wurde während der ersten Wochen so angepasst, dass dieser 20 g/µl betrug. Daraufhin wurde die Dosis von Leflunomid auf 2-3 mg/kg einmalig täglich oral reduziert. Bei drei der Hunde konnte Prednisolon abgesetzt werden, bei einem stark reduziert

werden. Die Hunde wurden mit Leflunomid über vier bis elf Monate behandelt und alle zeigten eine deutliche Verbesserung oder Remission der Symptome. Bei zwei der Hunde wurde die bildgebende Untersuchung mit MRT oder CT wiederholt und es war eine deutliche Besserung der Läsionen nachweisbar. Aufgetretene Nebenwirkungen von Leflunomid waren Hyporexie, Lethargie, Anämie, blutiges Erbrechen und blutiger Durchfall (GREGORY et al., 1998). Die Überlebenszeiten der Hunde wurden nicht beschrieben. In einer anderen Fallserie von Struges et al. wurden fünf Hunde mit Leflunomid behandelt und die mediane Überlebenszeit betrug 365 Tage (GRANGER et al., 2010).

Procarbazin:

Procarbazin ist ein Chemotherapeutikum aus der Gruppe Alkylantien (MISSAILIDIS, 2018).

Coates et al. beschrieben die Behandlung von 21 Hunden mit Verdacht auf GME mit Procarbazin (COATES et al., 2007). Die Autoren haben zwei Gruppen verglichen: Die eine Gruppe bestand aus 21 Hunden und wurde mit einer Kombination aus Prednisolon und Procarbazin behandelt, die andere Gruppe beinhaltete elf Hunde, die nicht medikamentös behandelt wurden. Prednisolon wurde in einer Dosierung von 0,25-2 mg/kg zweimal täglich oral appliziert, Procarbazin in einer Dosierung von 25-50 mg/m² oral einmal täglich. Die mediane Überlebenszeit der Therapiegruppe betrug 425 Tage, die in der unbehandelten Gruppe 21 Tage. Auffällig war, dass Hunde mit epileptischen Anfällen als Symptom deutlich kürzer überlebten als Hunde ohne epileptische Anfälle (1,3 Monate vs. zehn Monate); auch Hunde, die eine reduzierte Bewusstseinslage aufwiesen, zeigten kürzere Überlebenszeiten (ein Monat vs. 12,5 Monate). Die Behandlung mit Prednisolon konnte bei 17 Hunden reduziert oder abgesetzt werden. Als Nebenwirkungen der Kombinationstherapie wurden Myelosuppression, Leukopenie und hämorrhagische Gastroenteritis beschrieben (COATES et al., 2007).

Lomustin:

Lomustin ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der Alkylantien und wird beim Hund vor allem zur Lymphom Behandlung und bei Gehirntumoren eingesetzt (HEADING et al., 2011; MOIRANO et al., 2018).

Von Flegel et al. wurden 24 Hunde mit einer Meningoenzephalitis unbekannter Ursache mit einer Kombinationstherapie aus Prednisolon und Lomustin behandelt und der Langzeitverlauf mit einer Prednisolon-Monotherapie verglichen. Die Hunde erhielten zweimal täglich Prednisolon oral in einer Dosis von 0.17 - 2.5 mg/kg sowie Lomustin in einer initialen Dosis von 44-88 mg/m² Körperoberfläche. Die Gabe von Lomustin wurde alle sechs Wochen wiederholt. Prednisolon konnte bei vier Hunden abgesetzt werden, Lomustin bei drei Hunden. Zwei dieser Hunde wurden zehn bzw. 26 Monate nach dem Absetzen von Lomustin mit einem Nierenversagen vorgestellt, wobei kein Zusammenhang mit der Gabe von Lomustin nachgewiesen werden konnte. Die Erythrozytenzahl sank nach der ersten Gabe von Lomustin in allen Hunden deutlich ab, erholte sich jedoch wieder nach 14 Wochen. Bei 21,7 % der Hunde wurde als Nebenwirkung eine Leukopenie beschrieben, und auch Thrombozytopenie wurde als Nebenwirkung beobachtet; ein Hund entwickelte Leberversagen. Die medianen Überlebenszeiten betragen 323-457 Tage. Es gab in den Überlebenszeiten keinen signifikanten Unterschied zu den Hunden mit Prednisolon-Monotherapie (FLEGEL et al., 2011).

Flegel et al. beschrieben zuvor die Therapie einer Meningoenzephalitis unbekannter Ursache mit Lomustin an sieben Hunden; die mediane Überlebenszeit betrug 335 Tage (FLEGEL et al., 2008).

In einem weiteren „Research Abstract“ von Uriarte et al. von 2007 wurde ebenfalls die Therapie einer Meningoenzephalitis unbekannter Ursache mit Prednisolon und Lomustin bei acht Hunden beschrieben. Sieben Hunde zeigten eine Remission der Symptome und die medianen Überlebenszeiten betragen 210-740 Tage (URIARTE et al., 2007).

Cyclophosphamid und Vincristin:

Cyclophosphamid ist ein Immunsuppressivum und Zytostatikum, welches zur Tumorbehandlung und bei Autoimmunerkrankungen mit schweren Verläufen eingesetzt wird. Vincristin ist ebenfalls ein Zytostatikum und ein Teil von Chemotherapieprotokollen zur Behandlung von Lymphomen beim Hund (CORNELIS et al., 2019; SMITH et al., 2009).

Smith et al. führten 2009 eine Studie mit Therapieprotokollen durch, die diese beiden Medikamente enthielten. Es gab zwei Behandlungsgruppen. Die erste bestand aus zehn Hunden mit einer Meningoenzephalitis unbekannter Ursache, die

Prednisolon, Cyclophosphamid und Vincristin erhielten, die zweite bestand aus neun Hunden, die Prednisolon und Cytarabin erhielten. Die erste Gruppe erhielt 0,5 mg/m² Körperoberfläche Vincristin i. v. einmal pro Woche über zwei Monate, daraufhin alle zwei Wochen einmal; Cyclophosphamid wurde alle zwei Tage oral mit 50 mg/m² über zwei Monate verabreicht, daraufhin in größeren Zeitabständen; Prednisolon eine Woche lang, oral 40 mg/m², daraufhin 20 mg/m² alle zwei Tage über sieben Wochen und danach wurde in Abhängigkeit von den Symptomen weiter reduziert und abgesetzt. Die zweite Gruppe erhielt Prednisolon genau wie die erste und 100 mg/m² Cytarabin einmal i. v. über 24 Stunden. Hunde der ersten Gruppe und fünf der zweiten überlebten über ein Jahr, jedoch waren die Nebenwirkungsrate und -stärke in der ersten Gruppe sehr hoch (Myelosuppression, hämorrhagische Blasenentzündung, Pyometra). In der zweiten Gruppe wurden keine Nebenwirkungen beobachtet. Die mediane Überlebenszeit betrug 1063 Tage in der zweiten Gruppe; die der ersten konnte nicht berechnet werden. Sieben Hunde lebten noch zum Zeitpunkt der Studienbeendigung. Aufgrund der sehr hohen Nebenwirkungsrate wurde eine Therapie mit Vincristin und Cyclophosphamid bei Hunden mit einer Meningoenzephalitis unbekannter Ursache nicht empfohlen. Die Überlebenszeit unterschied sich nicht von der zweiten Gruppe (SMITH et al., 2009).

Bestrahlung:

Eine weitere Therapieoption für eine Meningoenzephalitis unbekannter Ursache ist die Bestrahlung der Läsionen. Beckmann et al. beschrieben ein Bestrahlungsprotokoll zur Therapie einer Meningoenzephalitis unbekannter Ursache an sechs Hunden. Drei Hunde zeigten fokale Läsionen in der MRT-Untersuchung und die anderen drei multifokale. Das Protokoll umfasste zehn Sitzungen mit jeweils 3 Gy und einer Gesamtdosis von 30 Gy. Drei Hunde lebten noch zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der Studie (zwölf, 21 und 26 Monate nach Beendigung der Bestrahlung). Ein Hund wurde kurz nach der letzten Strahlentherapiesitzung eingeschlafert, ein anderer 18 Monate danach aufgrund eines Rückfalls, bei einem weiteren ist nach zwölf Monaten der Kontakt abgebrochen. Es konnten keine Nebenwirkungen der Strahlentherapie festgestellt werden (BECKMANN et al., 2015). Eine Fallserie, die mit einem verkürzten Strahlentherapieprotokoll behandelt wurde, das aus 5 Sitzungen zu 4 Gy bestand, wurde kürzlich von den gleichen Autoren publiziert (HERZIG et al., 2023).

In einer früheren Studie waren sieben Hunde mit einer Kombination aus Bestrahlung und Prednisolon behandelt worden. Sechs dieser Hunde hatten fokale Gehirnläsionen und Verdacht auf granulomatöse Meningoenzephalitis. Die mediane Überlebenszeit betrug über 404 Tage (MUÑANA & LUTTGEN, 1998).

1.2. Meningoenzephalitis bei der Katze

1.2.1. Infektiöse Meningoenzephalitis

Auch bei Katzen gibt es verschiedene Ursachen einer Meningoenzephalitis. Deutlich häufiger als die Meningoenzephalitis unbekannter Ursache treten bei Katzen infektiöse Meningoenzephalitiden auf (30-45 % der ZNS-Erkrankungen) (KÜNZEL et al., 2017; RAND et al., 1986). Die ursächlichen Erreger sind hierbei vielfältig. Die häufigste Ätiologie einer Meningoenzephalitis ist die virale Infektion mit dem Coronavirus (feline infektiöse Peritonitis) (BRADSHAW et al., 2004; CRAWFORD et al., 2017; DOENGES et al., 2016); andere häufige virale Erreger sind beispielsweise das feline Immunodefizienzvirus, das feline Leukämie-Virus oder das feline Panleukopenie-Virus (BRADSHAW et al., 2004; GUNN-MOORE, 2005; GUNN-MOORE & REED, 2011; KOKOSINSKA et al., 2019). Bakterielle Meningoenzephalitiden entstehen auf verschiedene Wege (z. B. durch aufgestiegene Otitis media/interna oder hämatogene Streuung) und mit verschiedenen Erregern (z. B. *Pasteurella* spp., *Staphylococcus* spp.) (BRADSHAW et al., 2004; DE CECCO et al., 2021; GUNN-MOORE, 2005; GUNN-MOORE & REED, 2011; KÜNZEL et al., 2017; NEGRIN et al., 2007; RAND et al., 1986). Kürzlich wurden als auslösender Erreger des sogenannten „staggering disease“ das Rustrela Virus identifiziert. Die Symptome umfassen eine Hinterhandataxie mit erhöhtem Muskeltonus zusammen mit einer Verhaltensänderung und weiteren neurologischen Auffälligkeiten, wie z. B. Anfällen. In den meisten Fällen werden betroffene Katzen nach mehreren Monaten euthanasiert, da keine Therapie bekannt ist (MATIASEK et al., 2023).

An der felines infektiösen Peritonitis erkranken vor allem junge Katzen (jünger als drei Jahre). Die neurologischen Symptome sind sehr variabel. Typische MRT-Veränderungen sind eine Ventrikulomegalie, Kontrastmittelanreicherung der Meningen sowie des Ependyms und Syringomyelie. Im Liquor cerebrospinalis findet sich eine hochgradige neutrophile Pleozytose sowie ein deutlich erhöhter

Proteingehalt; ein PCR-Nachweis aus dem Liquor cerebrospinalis ist möglich (CRAWFORD et al., 2017). Bis vor Kurzem gab es keine Therapie und die Erkrankung verlief fatal. GS-441524 ist ein Nukleosid-Analog, über dessen Wirksamkeit mehrere Studien durchgeführt wurden und vielversprechende Ergebnisse zur Remission zeigen (DICKINSON et al., 2020; ZWICKLBAUER et al., 2023).

1.2.2. Immunmedierte Meningoenzephalitis

Im Gegensatz zum Hund ist über die immunmedierte Meningoenzephalitis unbekannter Ursache bei der Katze nur wenig bekannt und es gibt deutlich weniger beschriebene Fälle. Wie auch beim Hund kann eine eindeutige Diagnose nur mithilfe von Histopathologie gestellt werden. Am lebenden Tier ist die Meningoenzephalitis unbekannter Ursache eine Ausschlussdiagnose. Katzen scheinen zum Zeitpunkt der Erkrankung älter als Hunde zu sein (median: fünf bis 9,4 Jahre), am häufigsten erkrankt die europäische Kurzhaarkatze. Es kommt häufiger als beim Hund zu systemischen Symptomen (z. B. Fieber, Leukozytose, Anorexie). Im MRT finden sich meist multifokale intraaxiale kontrastmittelanreichernde Läsionen im Gehirn und Rückenmark. Die Befunde der Liquor cerebrospinalis Untersuchung sind sehr unterschiedlich, teilweise nur sehr mild. In der pathologischen Untersuchung finden sich perivaskuläre lymphohistozytäre Entzündungen. Betroffene Katzen werden ebenfalls mit einer immunsuppressiven Therapie behandelt. Die Prognose scheint besser als bei Hunden zu sein, jedoch gibt es nur sehr wenige behandelte Fälle und keine Studien mit Langzeitbeobachtungen (NEGRIN et al., 2017; NESSLER et al., 2020; SCHWAB et al., 2007; SINGH et al., 2005).

2. Polyneuropathien der Katze

2.1. Überblick

Im Gegensatz zu Entzündungen des ZNS gehen Polyneuropathien nicht mit zentralen neurologischen Symptomen einher, da sie nur das periphere Nervensystem betreffen. Katzen mit einer Polyneuropathie zeigen Symptome eines generalisierten unteren motorischen Neurons. Ein generalisiertes unteres

motorisches Neuron kann durch Erkrankungen der Muskeln, Erkrankungen der neuromuskulären Übertragung oder Erkrankungen der peripheren Nerven/Nervenwurzeln entstehen (DICKINSON & LECOUTEUR, 2004; LECOUTEUR, 2003; VOLK et al., 2011). Eine genaue Anamnese sowie klinische und neurologische Untersuchung kann bereits Hinweise auf die Lokalisation sowie mögliche Ätiologie liefern; ergänzend sollten dann im ersten Schritt Blutuntersuchungen durchgeführt werden mit Augenmerk auf die Elektrolytkonzentrationen und Aktivität der Muskelenzyme sowie auch spezielle Tests wie z. B. Serologie für *Toxoplasma gondii* oder Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper zum Ausschluss einer Myasthenia gravis (HAGUE et al., 2015; VOLK et al., 2011). Weitere Diagnostik erfolgt mit Elektrodiagnostik zur Diagnose von Erkrankungen der Muskeln und peripheren Nerven, Untersuchung des Liquor cerebrospinalis sowie Muskel- und Nerv-Biopsien für eine eindeutige Diagnose und um Differenzialdiagnosen auszuschließen (VOLK et al., 2011).

Das Folgende konzentriert sich nur auf die Erkrankungen der peripheren Nerven, also verschiedene Arten der Polyneuropathien. Bei Katzen lassen sich Polyneuropathien in vererbte und erworbene Gruppen einteilen (CHRISMAN, 2000; VOLK et al., 2011).

Katzen mit genetischen Polyneuropathien zeigen meist im jungen Alter erste Symptome und die Krankheiten zeigen einen progressiven Verlauf.

Bei Siamkatzen und Balinesen Katzen ist die Sphingomyelinase-Mangel-Polyneuropathie beschrieben. Dies ist eine autosomal-rezessive lysosomale Speicherkrankheit, die die Typ A Piemann-Nick-Erkrankung beim Menschen widerspiegelt. Die Erkrankung tritt bei jungen Katzen im Alter zwischen zwei und fünf Monaten auf und verläuft progressiv und fatal (BAKER et al., 1987; CUDDON et al., 1989; LECOUTEUR, 2003; WENGER, D. A.; SATTTLER, M.; KUDOH, T.; SNYDER, S. P.; KINGSTON, 1980).

Vermutlich ebenfalls autosomal-rezessiv vererbt wird die primäre Hyperchylomikronämie. Bei betroffenen Katzen finden sich eine Hyperlipämie, eine Verfärbung der retinalen Gefäße im Augenhintergrund, Fettablagerungen in verschiedenen Organen sowie eine Polyneuropathie. Letzte entsteht durch Kompression der Nerven durch Lipidgranulome, die sich vor allem auf Höhe der intervertebralen Foramina formatieren. Die Erkrankung tritt bei verschiedenen

Rassen auf und erste Symptome können sich bereits mit wenigen Wochen zeigen. Ursächlich ist eine reduzierte Aktivität der Lipoprotein-Lipase. Durch eine diätetische Anpassung können die Blutfettwerte gesenkt werden und die klinischen Symptome verschwinden wieder (JONES, 1992; JONES et al., 1986; LECOUTEUR, 2003; MCKERRELL RE, 1989).

Bei zwei verwandten Schneeschuhkatzen wurde eine axonale Neuropathie beschrieben. Die Katzen zeigten im Alter von vier und acht Monaten eine Schwäche der Hintergliedmaßen. In Muskel- und Nerv-Biopsien konnte eine axonale Degeneration diagnostiziert werden. Eine der beiden Katzen zeigt eine Remission der neurologischen Symptome. Bei der anderen Katze stabilisierten sich die Symptome und verschlechterten sich im Alter von 30 Monaten erneut. Eine wiederholte Muskelbiopsie zeigte im Vergleich zu der ersten allerdings Anzeichen von Reinnervation (MATIASEK et al., 2009).

Eine weitere genetische Polyneuropathie ist die periphere und zentrale distale Polyneuropathie der Birmakatten. Erste Symptome treten mit 8-10 Wochen auf. Die Krankheit ist gekennzeichnet durch eine langsam fortschreitende Axonopathie im peripheren und zentralen Nervensystem. Die Prognose ist ungünstig und es gibt keine Behandlung (LECOUTEUR, 2003; MOREAU et al., 1991; VOLK et al., 2011).

Unter der hyperoxalurische Neuropathie versteht man genetische Erkrankung bei europäischen Kurzhaarkatzen, die vermutlich einem autosomal-rezessiven Vererbungsmuster folgt. Die Katzen entwickeln im Alter von fünf bis neun Monaten ein akutes Nierenversagen zusammen mit einer generalisierten Schwäche; die genaue Pathogenese der neurologischen Symptomatik ist nicht bekannt. Die Symptome entstehen prinzipiell durch eine verminderte Aktivität des Enzyms D-Glycerat-Dehydrogenase. Erkrankte Katzen sterben im Alter von zwölf Monaten (CHRISMAN, 2000; LECOUTEUR, 2003; MCKERRELL RE, 1989; VOLK et al., 2011).

Bei der hypertrophen Neuropathie findet sich eine Demyelinisierung mit Hyperplasie der Schwann-Zellen der peripheren Nerven. Erste Symptome zeigen sich mit sieben bis zwölf Monaten und die Erkrankung verläuft progressiv. Sie wurde bei einem Kartäuser und einer Schildpattkatze beschrieben (CHRISMAN, 2000; DAHME, E.; KRAFT, W.; SCABELL, 1987; VOLK et al., 2011).

Eine weitere lysosomale Speicherkrankheit ist die Glykogenose Typ IV bei norwegischen Waldkatzen. Betroffene Katzen haben einen abnormalen Glykogenstoffwechsel und -ablagerung in verschiedenen Geweben. Ab dem Alter von fünf Monaten zeigen die Katzen fortschreitende Ausfälle des peripheren und zentralen Nervensystems (FYFE et al., 1992; LECOUTEUR, 2003; VOLK et al., 2011).

Erworbene Polyneuropathien können ätiologisch eingeteilt werden: metabolisch, vaskulär, toxisch, paraneoplastisch, entzündlich/infektiös/idiopathisch, traumatisch und ernährungsbedingt (VOLK et al., 2011).

Eine metabolische Polyneuropathie kann durch einen Diabetes mellitus entstehen (diabetische Polyneuropathie) (DIEGO et al., 1998; ESTRELLA et al., 2008; MIZISIN et al., 2002).

Vaskuläre Ursachen führen zu einer ischämischen Neuromyopathie. Beispiele hierfür sind die Aortenthrombose oder auch das Kipp-Fenster-Syndrom (GRADNER et al., 2017; SCHOEMAN, 1999; SMITH & TOBIAS, 2004).

Toxische Polyneuropathien wurden im Zusammenhang mit einer Exposition zu Organophosphaten oder Vincristin beschrieben (JOKANOVIC et al., 2004; WANG M et al., 2000). Bei einem Mangel an Tyrosin oder Phenylalanin wurde ebenfalls eine generalisierte Schwäche beschrieben und ein kausaler Zusammenhang angenommen (DICKINSON et al., 2004).

Eine paraneoplastische periphere Neuropathie wurde zum Beispiel bei einer Katze im Zusammenhang mit einem renalen Lymphom beschrieben. Die Katze zeigte eine Demyelinisierung sowie eine axonale Degeneration. Die neurologischen Symptome verschlechterten sich unter Prednisolon weiter, sodass die Katze innerhalb von vier Wochen euthanasiert wurde (CAVANA P, SAMMARTANO F, CAPUCCHIO MT, CATALANO D, VALAZZA A, 2009). Selten tritt auch eine Neurolymphomatose auf. Darunter versteht man eine Infiltration von malignen lymphoiden Zellen in das periphere Nervensystem. Betroffene Katzen können sich mit verschiedenen neurologischen Symptomen vorstellen, darunter auch mit einem generalisierten unteren motorischen Neuron (MANDARA et al., 2016; SAKURAI et al., 2016; VAN KOULIL et al., 2022).

Bei entzündlichen Polyneuropathien kann man zwischen infektiösen und immunmedierten Ursachen unterscheiden. Die vermutlich immunmedierte Polyneuropathie wird auch idiopathische Polyneuropathie genannt (JEANDEL et al., 2015).

Ätiologie für infektiöse Ursachen sind zum Beispiel *Toxoplasma gondii* oder das feline Immunodefizienz-Virus (MARI et al., 2016; PHILLIPS et al., 1996; TROXEL, 2009). Eine klinische Toxoplasmose wird nur selten, meist in immunsupprimierten Katzen, beobachtet. Im Zusammenhang mit *Toxoplasma gondii* wurden sowohl eine distale Polyneuropathie, Augenerkrankungen, eine Enzephalitis als auch systemische Erkrankungen, wie Pneumonien, beobachtet (CUCOŞ et al., 2015; CZOPOWICZ et al., 2010; MARI et al., 2016; ÜLGEN et al., 2019).

Eine Differenzialdiagnose zur Polyneuropathie bei jungen Katzen, ist die Motoneurondegeneration. Betroffene Katzen zeigen ein chronisch-progressives generalisiertes unteres motorisches Neuron sowie diffuse Muskelatrophie. In der histologischen Untersuchung findet sich ein starker Schwund der Neuronen im Ventralhorn des Rückenmarks sowie eine Degeneration der absteigenden Nervenbahnen und eine reaktive Gliose. Ebenfalls kann es zu einem Verlust von Neuronen im Hirnstamm kommen. Es steht ein Gentest zur Verfügung (FYFE et al., 2006; GERNONE et al., 2006; HE et al., 2005).

2.2. Immunmedierte Polyneuropathien

Zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie gab es nur wenige Fallberichte zur immunmedierten Polyneuropathie bei der Katze, danach sind allerdings noch mehrere Fallserien auch mit größeren Fallzahlen veröffentlicht worden. Bei der idiopathischen Polyneuropathie sind betroffene Katzen meist noch sehr jung und es handelt sich häufig um Rassekatzen; vor allem von Bengal Katzen gab es initial viele Berichte (BENSFIELD et al., 2011; GRANGER et al., 2008). Die Katzen entwickeln eine rasch voranschreitenden Schwäche und sind am Höhepunkt der Erkrankung meist nicht mehr steh- und gehfähig (ALEMAN et al., 2014; BENSFIELD et al., 2011; GERRITSEN, VAN NES, VAN NIEL, VAN DEN INGH, 1996; JEANDEL et al., 2015). Ein Verdacht kann meist anhand des Signalements, der neuroanatomischen Lokalisation und des Verlaufs geäußert

werden; zusätzlich müssen mögliche andere Erkrankungen ausgeschlossen werden. Eine Bestätigung der Erkrankung sollte mittels Elektrodiagnostik und Muskel-/Nerven-Biopsien erfolgen (CHRISMAN, 2000; LECOUTEUR, 2003; VOLK et al., 2011). Eine erfolgreiche Therapie ist nicht beschrieben. Die Erkrankung ist in der Regel selbstlimitierend und die meisten Katzen erholten sich vollständig, aber es gibt immer wieder Rückfälle und auch chronische oder tödliche Verläufe wurde berichtet (BENSFIELD et al., 2011; GUTIERREZ-QUINTANA et al., 2015; HENKE et al., 2009).

Eine weitere vermutlich immunmedierte Neuritis der Katze ist die hypertrophe Neuritis. Hierbei kommt es zur Schwellung der peripheren Nerven, häufig der Nervenwurzeln des Plexus brachialis, die sich in der Kernspintomographie zeigt. Je nachdem welche peripheren Nerven betroffen sind, zeigen sich unterschiedliche neurologische Symptome. Bei einer Neuritis der Nervenwurzeln des Plexus brachialis ist dies eine Lahmheit, Lähmung und ggf. auch neurogene Muskelatrophie der Vordergliedmaßen. Häufig sind beide Vordergliedmaßen betroffen. Histologisch findet sich eine Infiltration der Nervenwurzeln und peripheren Nerven mit Entzündungszellen sowie proliferative Veränderungen. Es gibt sowohl Berichte von Katzen, die sich erholen, als auch von Katzen, die aufgrund des Schweregrades der Symptome euthanasiert wurden. Bei älteren Katzen kann auch ein paraneoplastisches Syndrom in Frage kommen (FREEMAN et al., 2009; GAROSI et al., 2006; KOBATAKE et al., 2018). Auch beim Menschen ist eine hypertrophe Neuritis im Bereich der Nervenwurzeln beschrieben. Es handelt sich hierbei häufig um eine Manifestation der chronischen demyelinisierenden Polyneuropathie (CIDP). Sie zeigt tumor-ähnliche und chronisch-entzündliche Charakteristika. Es wird angenommen, dass es sich um eine immunmedierte Erkrankung handelt (GAROSI et al., 2006; GOLDSTEIN et al., 1996; RIPELLINO et al., 2021; STUMPO et al., 1999).

III. ERGEBNISSE

1. Publikationen

1.1. Allele frequency of a genetic risk variant for necrotizing meningoencephalitis in pug dogs from Europe and association with the clinical phenotype

Allele frequency of a genetic risk variant for necrotizing meningoencephalitis in pug dogs from Europe and association with the clinical phenotype

Jana van Renen¹, Alexandra Kehl^{2,3}, Gesine Buhmann¹, Lara A. Matiasek¹, Yury Zablotki¹, Andrea Fischer¹

¹ LMU Small Animal Clinic, Centre for Clinical Veterinary Medicine, Ludwig-Maximilians Universität München, Munich, Germany

² Laboklin, Bad Kissingen, Germany

³ Comparative Experimental Pathology, School of Medicine, Technical University of Munich (TUM), Munich, Germany

Introduction: Necrotizing meningoencephalitis (NME) in pugs is a potentially fatal disease, which needs lifelong treatment with immunosuppressive or immunomodulatory drugs and shares parallels with acute fulminating multiple sclerosis. Genetic variants of the DLA class II gene are associated with an increased risk for NME. Genetic testing is recommended prior to breeding. The aim of this study was to describe the current allele frequency of a previously identified NME risk variant in the European pug population. A secondary aim was to investigate the association of the NME risk variant with the clinical phenotype in pugs.

Methods: Results of genetic testing for the CFA12:2605517delC variant in European pugs between 2012 and 2020 were retrieved (n = 5,974). A validated

questionnaire was mailed to all submitters of samples for further information on neurological signs, diagnostic tests, and disease course.

Results: The allele frequency of the CFA12 NME risk variant was 25.7% in the European pug population dogs; 7.4% of the dogs were homozygous and 36.7% were heterozygous for the NME risk variant on CFA12. Completed questionnaires were available in 203 dogs including 25 dogs with epileptic seizures or other neurological signs. The clinical phenotype was consistent with NME in 3.9% with a median age of onset of 1.0 years, and indicative of idiopathic epilepsy in 2.9% with a median onset of 2.5 years. Eleven dogs remained unclassified. Pugs with the NME phenotype were significantly more frequently homozygous for the NME risk variant on CFA12 compared to pugs ≥ 6 years without neurological signs or seizures ($p = 0.008$).

Discussion: The CFA12:2605517delC genetic risk variant is widely distributed in the European pug population and frequently homozygous in pugs with a NME phenotype. The data support the clinical relevance of the CFA12:2605517delC genetic risk variant.

KEYWORDS

meningoencephalitis of unknown origin (MUO), immune-mediated encephalitis, genetic testing, autoimmune encephalitis, seizure, idiopathic epilepsy

1 Introduction

Pugs are a popular dog breed all around the world. However, neurological disorders such as vertebral malformations (1, 2), arachnoid diverticula (3, 4), congenital hydrocephalus (5, 6), brain tumors (7, 8), and necrotizing meningoencephalitis (NME) (9–11) are common in this breed. NME is a subgroup of meningoencephalitis of unknown origin (MUO), a disease describing an idiopathic, non infectious and suspected immune-mediated central nervous system inflammation; subgroups of MUO are granulomatous meningoencephalitis (GME) and necrotizing encephalitis [further divided into NME and necrotizing leukoencephalitis (NLE)] (9–11). The first description of NME in pugs was 1989 in California (12). Years ago, NME was considered a

breed-specific disease only occurring in pugs. Nowadays this disease is known to occur in many other breeds, mainly small breeds (9), including Chihuahua (13), Maltese dog (14, 15), Yorkshire terrier (16–19), French bulldog (20), Pekingese dog (21), West Highland White Terrier (22), Papillon, Shih Tzu, Coton de Tulear, and Brussels Griffon (23). NME is a potentially fatal, rapidly progressive brain disorder; reported survival times from time of diagnosis to death are often only a few days or months (9, 11, 23, 24). The etiology of NME still remains unknown: different theories have been discussed in the literature and the definitive diagnosis relies on histopathological examination and requires biopsy or post mortem examination of the brain (9–11, 25). A multifocal etiology is suspected, most likely involving a combination of genetic predisposition and trigger factors (environmental and infectious agents) (10, 11, 26–29). A presumptive diagnosis is based on signalment, neurological presentation and diagnostic findings on brain imaging [magnetic resonance imaging (MRI), computer tomography (CT)] and cerebrospinal fluid (CSF) analysis (9, 11, 26, 30). The median age at onset of NME in pugs is 18 months. Female dogs appear predisposed and many dogs are < 4 years old at disease onset (9, 10, 19, 24, 31, 32). Common neurological signs of NME are forebrain signs such as seizures, central blindness, visual deficits and abnormal behavior due to most severe lesions within the cerebral cortex (9, 10). Other common signs are circling, reduced consciousness, ataxia, head pressing and cervical hyperesthesia (9, 10, 22, 32–34). Typical histopathologic features of NME include non-suppurative inflammation of meninges, cerebral cortex and subcortical and deep white matter (9, 23). The main histological finding is multifocal necrosis in different manifestations depending on the stage of the disease: neuronal necrosis and gliosis can progress to parenchymal cavities (10). There is a loss of demarcation between gray and white matter and marked infiltration of mixed mononuclear cells (plasma cells, lymphocytes, and histiocytes) in the cerebral hemispheres and meninges (9, 10, 34). The most severe lesions are found in the leptomeninges, cerebral cortex, corona radiata, and subcortical white matter; rarely lesions are also found within the brainstem and cerebellum (10). Geer et al. identified a genetic risk variant for NME in pugs; they found a strong singular association with the DLA class II genes (28). A German diagnostic laboratory offers a genetic test for NME in pugs which is based on the CFA12:2605517delC variant on the DLA-DPB1 gene as

Corneveaux et al. describes (35). The aim of the present investigation was to describe the allele frequency of the NME risk variant in the European pug dog population. A secondary aim was to investigate whether the variant was associated with a particular clinical phenotype.

2 Materials and methods

An allele frequency study and a questionnaire study were performed in cooperation with an international veterinary diagnostic laboratory (Laboklin GmbH, Bad Kissingen, Germany) with ethical permission (no. 147-16-10-2018, LMU Munich).

2.1 Allele frequency study

The database of the laboratory was reviewed for pugs tested for the CFA12:2605517delC gene variant (2012–2020). Basic information regarding the genetic test result, date, sex, and age of the dog when genetic testing was performed were retrieved. The genetic test results were routinely reported as NME/NME (homozygous on both alleles for the CFA12:2605517delC gene variant), WT/NME (heterozygous, carrier) and WT/WT (wildtype on both alleles). The period allele frequency of the NME risk variant in the central European pug population was calculated as $[(2 \times \text{NME/NME} + 1 \times \text{WT/NME}) / 2 \times \text{all tested dogs}] \times 100$.

2.2 Questionnaire design

A standardized online questionnaire was designed using the online application Microsoft Forms in German and English language. The survey included 53 questions: 34 single choice questions, 14 free text questions, and five multiple choice questions. The number of questions varied (12–49 questions), depending on the clinical signs of the dog. The questions focused on demographic information and presence of neurological signs including epileptic seizures in tested pugs as outlined below.

2.2.1 Requested demographic information

The survey asked for sex, date of birth, date of death (for dogs that were no longer alive), cause of death, and the time since the last contact with the pet owner. Furthermore, the survey asked whether a veterinarian, breeder, or the caregiver of the dog answered the questionnaire.

2.3 Description of the clinical phenotype

The survey asked whether the dog had ever experienced seizures or other neurological signs. Additional questions were asked to obtain more detailed descriptions of the phenotype. In case of seizures: age at onset, whether recurrent seizures occurred consistent with a diagnosis of epilepsy, seizure type, seizure frequency, whether cluster seizures or status epilepticus occurred, whether treatment with antiseizure medication was started and duration of treatment. In case of other neurological signs: age at onset, details on neurological signs (ataxia, paresis, cranial nerve signs, and mental status) and whether a specific underlying cause could be identified. Diagnostic test results: whether blood tests, imaging of the brain or spinal cord, e.g., MRI, CT, and/or CSF were carried out and whether the tests were normal or abnormal. Diagnosis and treatment: The participants were asked whether a final clinical diagnosis could be obtained. The treatment and outcome were reviewed.

2.4 Distribution of the questionnaire

All customers who had submitted a sample (EDTA blood or saliva) from a pug for diagnostic testing for the CFA12:2605517delC variant on the DLA-DPB1 gene between 2012 and 2020 were contacted by the laboratory and invited per e-mail to complete an online questionnaire. In the e-mail, the submitters were provided with information about the dog from which the genetic test was initiated (name of the dog, name of the caregiver, date of birth of the dog, sex of the dog, reference number of the test, and date of the test) and a link to an online questionnaire. The submitters of the samples were also asked to forward the e-mail and questionnaire link to the current caregiver of the pet. The submitters could provide contact details for additional questions. The survey was performed according to the General Data Protection Regulation (GDPR) and with permission of the data protection officer of Laboklin GmbH and LMU Munich. The results of the survey were exported as an excel file and anonymously transmitted to the study investigators. All data were reviewed. Cases were excluded if the questionnaire was not completed.

2.5 Clinical phenotype

The diagnostic labels “suspected NME” and “suspected idiopathic epilepsy (IE),” or “undefined neurological disease” were assigned to each pug with seizures or

other neurological signs (36) according to predefined criteria (Table 1). For dogs without seizures or neurological signs the diagnostic label “no neurological signs or seizures” was assigned for pugs which were 6 years or older at the time of the questionnaire because younger dogs could still develop NME or IE.

TABLE 1 Criteria for diagnostic labels.

Suspected idiopathic epilepsy	Tier I	Age at onset 6 months – 6 years
		Two or more epileptic seizures, no other neurological signs
		Unremarkable blood examination
		Minimum follow-up 1 years after first seizure without progression to other neurological signs
	Tier II	Same criteria as IE tier I
		Unremarkable brain MRI
Suspected NME	Tier I	Age at onset < 7 years
		Epileptic seizures or other neurological signs, alone or in combination
		Progressive clinical course
	Tier II	Characteristic abnormalities in MRI or CT (parenchymal changes) or CSF pleocytosis
		Otherwise, same criteria as NME (tier I)

2.6 Statistics

Risk allele frequency and 95% confidence intervals for the CFA12:2605517delC variant on the DLA-DPB1 gene were calculated. Relative risk (OR, odds ratio) for IE and NME based on genetic test results was calculated via multivariable logistic regression. Associations between sex and genetic test results were assessed with Chi Square test. Only cases with information on clinical follow-up were considered for risk calculations. All calculations and statistical analysis were conducted using R statistical software (R version 4.2.1; 2022-06-23) and Microsoft Excel® (Microsoft Office 2016).

3 Results

Within a 9-year period (2012–2020), 6,135 genetic tests for the CFA12:2605517delC variant on the DLA-DPB1 gene were requested in pugs; 161 submitted incorrect material for genetic testing. Thus, 5,974 valid tests were performed. DNA was retrieved from EDTA blood or saliva samples. The samples originated from 3,443 female (57.6%) and 2,243 male dogs (37.5%) from 28 different countries: Germany, England, Estonia, Austria, Switzerland, Italy, Latvia, Lithuania, Netherlands, Norway, Croatia, Poland, Ukraine, Spain, Slovakia, Sweden, Slovenia, Russia, Romania, Serbia, Island, Hungary, Greek, French, Denmark, Czechia, Bulgaria, and Belarus.

3.1 Allele frequency of the CFA12 risk variant in pugs in Europe

The risk allele frequency of the CFA12:2605517delC variant on the DLA-DPB1 gene was 25.7%. 7.4% of the pugs were homozygous for the CFA12 risk variant (NME/NME; 444/5974), 36.7% were heterozygous (WT/NME; 2190/5974) and 55.9% were wildtype on both alleles (WT/WT; 3340/5974; [Table 2](#)). There was no significant association between the sex of the dogs and the genetic test results ($p = 0.24$).

TABLE 2 Genotypes and disease associations.

	No. dogs	NME/NME	WT/NME	WT/WT
Study population	5974 dogs	7.4% (444/5974)	36.7% (2190/5974)	55.9% (3340/5974)
Questionnaire cohort	203 dogs	13.8% (28/203)	31.5% (64/203)	54.7% (111/203)
Suspected NME	8 dogs	3% (6/203)	0.5% (1/203)	0.5% (1/203)
Suspected IE	6 dogs	0%	2.5% (5/203)	0.5% (1/203)
Undefined neurological disease	11 dogs	1.5% (3/203)	1.5% (3/203)	2.5% (5/203)
Dogs without neurological signs or seizures	178 dogs	9.4% (19/203)	27.1% (55/203)	51.2% (104/203)
< 6 years	119 dogs	4.9% (10/203)	18.2% (37/203)	35.5% (72/203)
≥ 6 years	59 dogs	4.4% (9/203)	8.9% (18/203)	15.8% (32/203)

3.2 Questionnaire cohort (n=203)

In total, 213 questionnaires (161 German, 52 English) were submitted (Figure 1). Ten questionnaires were incomplete and excluded, thus 203 valid data sets were available for evaluation. Questionnaires were submitted by the breeders (49.3%; 100/203), veterinarians (29.6%; 60/203), or pet owners (20.7%; 42/203). The median age of dogs at the time of genetic testing was 12 months (range 0–143 months; mean 19.4 months). 59.1% of the dogs (120/203) were female, and 39.4% (80/203) male. Sex was not specified in three dogs. The genetic test result was NME/NME in 13.8% (28/203), WT/NME in 31.5% (64/203), and WT/WT in 54.7% (111/203). Sex distribution and genetic test results were similar in the study population and the questionnaire cohort (Table 2).

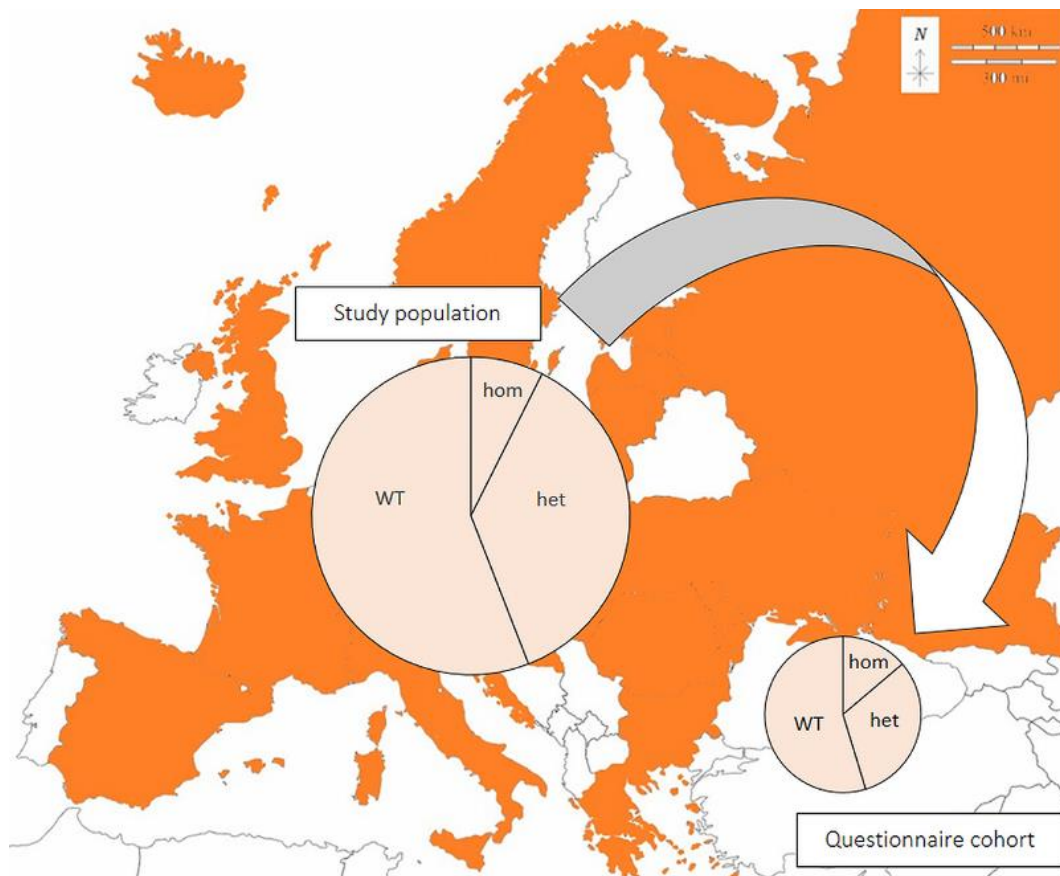


FIGURE 1

Genetic test results in the European pug study population (n = 5,974) and a representative questionnaire cohort (n = 203). Samples originated from all colored countries. Large circle: all samples (n = 5,974); small circle: questionnaire cohort (n = 203); hom: homozygous, NME/NME; het: heterozygous, WT/NME; WT:

wildtype on both alleles, WT/WT. Modified from: https://d-maps.com/pays.php?num_pay=192&lang=de

At the time of completing the questionnaire study, 8.4% (17/203) of the dogs were no longer alive. The mean age at death was 60.2 months (range: 4–144 months; median: 50 months). Ten dogs had died or were euthanized due to neurological signs or epileptic seizures and seven dogs (7/17) due to other causes (torsion of the lung, pancreatitis, mammary gland tumor with pulmonary metastasis, pancreatitis, anaphylactic reaction to a bee sting, undefined collapsing episode, pancreatic tumor, or hit by car). The submitters of the questionnaires had seen the dog or contacted the pet owner < 3 months ago (150 dogs), 3–6 months ago (17 dogs), 6–12 months ago (11 dogs), 12–24 months ago (10 dogs), and more than 24 months ago (15 dogs).

3.3 Clinical phenotype

Overall, 12.3% of the dogs of the questionnaire cohort (25/203) showed epileptic seizures or neurological signs and 87.7% (178/203) had no neurological signs or seizures (119 dogs < 6 years, 59 dogs ≥6 years).

3.3.1 Suspected NME

NME was considered in 3.9% (8/203) of the pugs of the questionnaire cohort (1 dog tier I, 7 dogs tier II). The genetic test result was NME/NME in 75% (6/8), WT/NME in 12.5% (1/8) and WT/WT in 12.5% (1/8). 62.5% (5/8) were male, 25% (2/8) female, and in one dog the sex was unknown. Six of the pugs showed epileptic seizures with (three dogs) or without other neurological signs (three dogs) and two pugs showed only neurological signs. Median age at onset of neurological signs was 1 year (range: < 1–6 years). Blood examination was performed in 7 dogs (7/8; 87.5%) and showed mild changes in two dogs (mild anemia, mildly elevated creatinine). MRI was performed in 5 dogs (5/8; 62.5%) and CT in one dogs and parenchymal changes indicative of NME was reported in each of the dogs (Figure 2). CSF was evaluated in six dogs (6/8; 75%) and abnormal findings were indicated in five dogs. Altogether, in five dogs brain imaging together with CSF sampling was performed, in one dog only brain imaging and in one dog only CSF was performed. Most dogs (7/8; 87.5%) were treated for suspected NME; in one dog the

treatment was unknown. Treatment consisted of prednisolone (unknown dosages), antibiotics, omeprazole, lansoprazole, and lomustine. Treatment success was described as follows: After initiation of treatment, one dog did not show any more neurological signs, three dogs continued to show mild signs, in one dog the neurological status did not change, and one dog showed worsening of neurological signs. 87.5% (7/8) of the dogs with suspected NME died or were euthanized and one dog was lost to follow up. Death was attributed to neurological disease in all dogs but one: four dogs neurological signs other than seizures, two dogs epileptic seizures, and one dog mammary gland tumor. The median age at death was 50 months (range: 9–83 months).

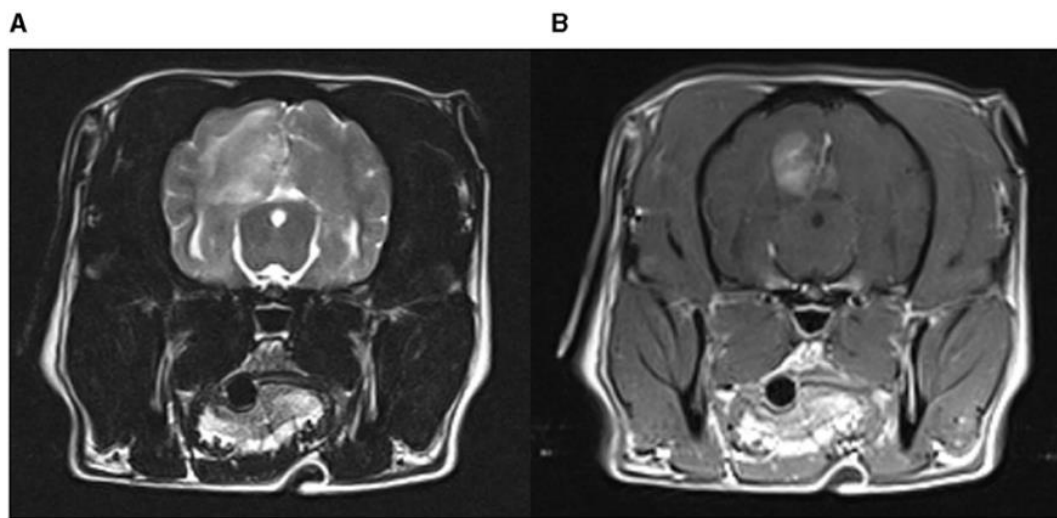


FIGURE 2

MRI of a pug with NME. An extensive lesion with heterogenous T2W hyperintensity in the left cerebral hemisphere. Contrast enhancement is most distinct in the center of the lesion at the gray-white matter border. (A) T2-weighted brain MRI (transverse plane); (B) T1-weighted brain MRI with contrast (transverse plane).

3.3.2 Suspected IE

Age of onset and disease course were consistent with IE in 2.9% (6/203) of the pugs of the questionnaire cohort (4 tier 1, 2 tier 2). The genetic test result was WT/NME in 83.3% (5/6) and WT/WT in 16.7% (1/6). Females and males were equally affected. All the dogs had a history of seizures for at least 1 year or longer (range 1–7 years) without any progression to other neurological signs. The pugs were

between 1 and 5 years old (median 2.5 years) at the time of the first seizure. Laboratory examination (hematology, serum biochemistry) was performed in each dog. Abnormal results were elevation of postprandial serum bile acids in one dog. MRI was performed in two of the dogs and in one of them CSF was also evaluated, all with unremarkable results. Five pugs with suspected IE were treated with anti-seizure medication (ASM) for a minimum of 1 year or longer (two dogs 2 years, one dog 4 years). One dog remained drug naive. All pugs with suspected IE were still alive and aged between 3 and 11 years at the time of study conclusion.

3.3.3 Undefined neurological disease

5.4% (11/203) of the dogs showed neurological signs or seizures, which could not be attributed to NME or IE because inclusion criteria were not fulfilled: three only epileptic seizures, three neurological signs with additional seizures, and five only neurological signs without seizures. Hydrocephalus was diagnosed as the underlying cause in one dog; in the other dogs the cause of the neurological disease remained undefined.

3.4 Genetic risk

Dogs with suspected NME were significantly more likely homozygous for the CFA12:2605517delC variant on the DLA-DPB1 gene than dogs ≥ 6 years with no neurological signs or seizures ($p = 0.008$).

4 Discussion

This study described the genetic test results of 6,135 European pugs tested for the CFA12:2605517delC variant on the DLA-DPB1 gene. The results demonstrated a surprisingly high allele frequency of the gene variant in the European pug population (25.7%), with 7.4% of the European pugs at high risk and 13.8% of the questionnaire cohort at high risk, as defined previously (37), but stays in contrast to other studies (38). Questionnaire data on the neurological signs and disease course of a representative subgroup indicate that the genetic risk variant is associated with an NME phenotype.

The high allele frequency of the CFA12:2605517delC gene variant is a considerable problem for the breeding population considering the association with an NME phenotype. Several genetic risk loci are described for NME: one risk locus on

chromosome 12 within the dog leukocyte antigen (DLA) major histocompatibility (MHC) II complex (38–40), and another risk locus on chromosome 15 in the pug and chromosome 4 in the maltese dog (14). It has been stated that genetic risk variants are not suitable as diagnostic tests for NME because not all homozygous dogs may develop the disease (28, 39). In this study, 19 dogs with a homozygous NME/NME genetic test result did not show neurological signs or seizures; however, 10 of them were still younger than 6 years at the time of the questionnaire. It is possible that these pugs could still develop an NME, or had only a subclinical phenotype of NME as proposed by others (37). The further clinical course of these dogs was unknown. These risk loci place homozygous pugs only at high risk to develop NME, and there is a need for further longitudinal studies. A causal genetic variant with monogenic inheritance has yet not been identified for NME.

Furthermore, it is currently unknown to which degree these risk variants in the canine leukocyte antigen DLA MHC II complex are present in other breeds suffering from NME. The association between the MHC class II proteins and disease development is also known in humans with multiple sclerosis (MS) (28). A recent study described a potential early clinical phenotype of NME in asymptomatic but genetically at risk pugs, which might suggest the need to start early diagnosis and therapy for these dogs even in the absence of neurological signs (37, 41).

The present investigation demonstrated an allele frequency of the risk variant of 25.7% in the European study population. These results are similar to a recent North American investigation (37). The results demonstrated also that dogs with a clinical NME phenotype were significantly more likely homozygous for the NME risk variant on CFA12 than dogs ≥ 6 years without neurological signs ($p = 0.008$) thus providing further support for the pathogenic potential of the variant or the associated haplotype. This association was only seen for pugs with a phenotype reminiscent of NME but not for pugs with IE or undefined neurologic disease. Therefore, the data support the causality of the tested CFA12 risk variant and suggest that the genetic test could serve as a useful test for breeders to reduce the allele frequency of NME in pugs (25).

Median age of onset was 1 year in dogs from the questionnaire cohort with suspected NME. This is consistent with previous reported age ranges in NME (9, 10, 19, 24, 31, 32). The data did not replicate the previously reported female sex preference; as 62.5% of the dogs with suspected NME were male, but numbers are

too low for valid conclusions. Six (75%) of the dogs in this group had a NME/NME genetic test result and thus were homozygous for the CFA12 risk variant and at high risk for NME. These dogs had neurological signs indicative of forebrain disease with seizures, visual disturbances, blindness and aimless walking (9, 10, 21, 26). Typically MRI lesions in NME are described as multifocal, asymmetrical, cerebral T2W- and FLAIR-hyperintense, T1W-hypointense signal change, affecting the cortical gray and subcortical white matter as well as contrast enhancement, midline shift, mass effect, and loss of white and gray matter demarcation (10, 12, 42, 43). Generally there is a lymphomonocytic pleocytosis and elevation of protein (9, 10, 43, 44). The dogs with suspected NME from the questionnaire cohort also showed multiple T2W- and FLAIR- hyperintense signal changes in the cerebrum in four dogs, contrast enhancement in five dogs and midline shift in four dogs. Brain imaging with CT was performed in one dog and showed signs of mass effect, midline shift and diffuse contrast enhancement of the cerebrum. The cerebrospinal fluid analysis revealed increased CSF protein concentrations in three dogs, a lymphohistiocytic pleocytosis in four dogs and was normal in one dog.

There are many different treatment options for NME, which is considered a subgroup of MUO. Most protocols use prednisolone as the baseline immunosuppressive agent and other immunosuppressive medications can be added, most commonly cytosine arabinoside, but cyclosporine, lomustine, and others may also be used (9, 10, 43, 45–51). Another therapeutic option is radiotherapy (9, 52, 53). Five of the eight dogs in our cohort were treated with prednisolone and one dog with a combination of prednisolone and lomustine, but dosages were not reported. None of the dogs with suspected NME was still alive at the time of the questionnaire, which further supported the conclusion that NME was the underlying disorder as this disease is frequently associated with a fatal disease course. However, a definite diagnosis would require at least review of the MRI or confirmation with a post-mortem examination.

Up to now pugs are not considered predisposed breeds for idiopathic epilepsy. It could be difficult to differentiate idiopathic epilepsy from NME without MRI and CSF analysis because epileptic seizures could occur in both disorders, and the onset of NME and IE is in the same age range. Idiopathic epilepsy was suspected in six dogs from the questionnaire cohort, but the supporting evidence was limited because only two dogs had an MRI exam (tier 2 confidence level as defined by the

International Veterinary Epilepsy Task Force consensus statement) (36). The fact that all dogs with suspected IE were still alive at study conclusion, had long survival times and no other neurological signs provides further support for the presence of idiopathic epilepsy in these pugs. None of the dogs with suspected IE was at risk for NME (homozygous), but five out of six dogs showed a low risk for NME (heterozygous). As the MRIs were unavailable for review, we cannot exclude subtle MRI changes in heterozygous dogs as proposed in a recent study (37).

There have been interesting research efforts on the pathologic features, potential biomarkers and the mechanisms and triggers for disease development considering the parallels to multiple sclerosis or autoimmune encephalitis in humans (25, 54, 55). Various infectious agents, environmental and genetic factors are considered as contributing factors for NME, but so far no trigger agent could be found, and a single sensitive and specific ante-mortem test is yet not available (25, 38, 56–60). Previously some authors focused on glial fibrillary acidic protein (GFAP) and GFAP autoantibodies in dogs with MUO and NME as a marker for astrocyte activity following CNS-injury, stress or dysfunction (61). GFAP and GFAP autoantibodies in CSF could possibly serve as a unique marker of NME in pug dogs (62–65). Other potentially useful biomarkers in differentiating the different pathologic subtypes of MUO could be cytokine and chemokine mRNA and protein expression in brain tissue; markedly higher expression of IFN- γ are described in NME lesions than in GME/NLE lesions as well as an increased IL-17 expression in GME lesions (66). At present the trend is to focus less on the pathologic differences between GME, NME and NLE, rather these are considered to represent autoimmune encephalitis with overlapping phenotypes with parallels to MS. The emerging question is the recognition of biomarkers (clinical scores, imaging findings, serum biomarker) for the prediction of the clinical course (41, 67, 68).

Our study had several limitations. The answers were from groups of people (veterinarians, breeders, and owners) with different experience, so the ability to perform a neurological examination and to detect slight abnormalities in the behavior of the dog could vary widely. Furthermore, we received only limited data about the treatment and the further course of the disease from the initial diagnosis until death. We were unable to review the MRI and results of CSF analysis in detail, and in many dogs with presumptive diagnosis of IE only CT was performed. We

cannot rule out the potential for bias. It is possible that dogs with a higher genetic risk and neurological signs participated preferentially in the questionnaire study.

5 Conclusion

We describe the results of genetic testing for a CFA12 variant in a large population of European Pug dogs; the CFA12:2605517delC risk variant is widely distributed in the European pug dog population and pugs with an NME phenotype are frequently homozygous for the tested CFA12 risk variant. These data demonstrate the clinical relevance of the risk variant and open avenues for future longitudinal studies of pugs at risk.

Data availability statement

The original contributions presented in the study are included in the article/supplementary material, further inquiries can be directed to the corresponding author.

Ethics statement

The animal study was approved by Ethics Committee of the Veterinary Faculty LMU Munich, Germany. The study was conducted in accordance with the local legislation and institutional requirements.

Author contributions

JvR: Conceptualization, Data curation, Investigation, Methodology, Visualization, Writing – original draft. AK: Data curation, Investigation, Supervision, Writing – review & editing. GB: Data curation, Writing – review & editing. LM: Writing – review & editing. YZ: Methodology, Software, Writing – review & editing. AF: Conceptualization, Data curation, Supervision, Writing – review & editing.

Funding

The author(s) declare that no financial support was received for the research, authorship, and/or publication of this article.

Conflict of interest

AK is an employee of Laboklin GmbH & Co. KG.

The remaining authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

The author(s) declared that they were an editorial board member of Frontiers, at the time of submission. This had no impact on the peer review process and the final decision.

Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

References

1. De Decker S, Packer RMA, Cappello R, Harcourt-Brown TR, Rohdin C, Gomes SA, et al. Comparison of signalment and computed tomography findings in French Bulldogs, Pugs, and English Bulldogs with and without clinical signs associated with thoracic hemivertebra. *J Vet Intern Med.* (2019) 33:2151–9. doi: 10.1111/jvim.15556
2. Ryan R, Gutierrez-Quintana R, ter Haar G, De Decker S. Prevalence of thoracic vertebral malformations in French bulldogs, Pugs and English bulldogs with and without associated neurological deficits. *Vet J.* (2017) 221:25– 9. doi: 10.1016/j.tvjl.2017.01.018
3. Alisauskaite N, Cizinauskas S, Jeserevics J, Rakauskas M, Cherubini GB, Anttila M, et al. Short- and long-term outcome and magnetic resonance imaging findings after surgical treatment of thoracolumbar spinal arachnoid diverticula in 25 Pugs. *J Vet Intern Med.* (2019) 33:1376–83. doi: 10.1111/jvim.15470
4. Flegel T, Müller MK, Truar K, Löffler C, Oechtering G. Thoracolumbar spinal arachnoid diverticula in 5 pug dogs. *Can Vet J.* (2013) 54:969–73.
5. Gillespie S, Gilbert Z, De Decker S. Results of oral prednisolone administration or ventriculoperitoneal shunt placement in dogs with congenital hydrocephalus: 40 cases (2005–2016). *J Am Vet Med Assoc.* (2019) 254:835–42. doi: 10.2460/javma.254.7.835
6. Thomas WB. Hydrocephalus in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* (2010) 40:143–59. doi: 10.1016/j.cvsm.2009.09.008
7. Snyder JM, Shofer FS, Van Winkle TJ, Massicotte C. Canine intracranial primary neoplasia: 173 cases (1986-2003). *J Vet Intern Med.* (2006) 20:669– 75. doi: 10.1111/j.1939-1676.2006.tb02913.x

8. Song RB, Vite CH, Bradley CW, Cross JR. Postmortem evaluation of 435 cases of intracranial neoplasia in dogs and relationship of neoplasm with breed, age, and body weight. *J Vet Intern Med.* (2013) 27:1143–52. doi: 10.1111/jvim.12136
9. 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) 184:290–7. doi: 10.1016/j.tvjl.2009.03.031
10. Coates JR, Jeffery ND. Perspectives on meningoencephalomyelitis of unknown origin. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* (2014) 44:1157–85. doi: 10.1016/j.cvsm.2014.07.009
11. Cornelis I, Van Ham L, Gielen I, De Decker S, Bhatti SFM. Clinical presentation, diagnostic findings, prognostic factors, treatment and outcome in dogs with meningoencephalomyelitis of unknown origin: a review. *Vet J.* (2019) 244:37–44. doi: 10.1016/j.tvjl.2018.12.007
12. Cordy DR, Holliday TA. A necrotizing meningoencephalitis of pug dogs. *Vet Parasitol.* (1989) 26:191–4. doi: 10.1177/030098588902600301
13. Higgins RJ, Dickinson PJ, Kube SA, Moore PF, Couto SS, Vernau KM, et al. Necrotizing meningoencephalitis in five chihuahua dogs. *Vet Pathol.* (2008) 45:336–46. doi: 10.1354/vp.45-3-336
14. 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. *PLoS ONE.* (2014) 9:112755. doi: 10.1371/journal.pone.0112755
15. Stalis IH, Chadwick B, Dayrell-Hart B, Summers BA, Van Winkle TJ. Necrotizing meningoencephalitis of Maltese dogs. *Vet Pathol.* (1995) 32:230–5. doi: 10.1177/030098589503200303
16. Kuwamura M, Adachi T, Yamate J, Kotani T, Ohashi F, Summers BA. Necrotising encephalitis in the Yorkshire terrier: a case report and literature review. *J Small Anim Pract.* (2002) 43:459–63. doi: 10.1111/j.1748-5827.2002.tb00014.x
17. Lotti D, Capucchio MT, Gaidolfi E, Merlo M. Necrotizing encephalitis in a Yorkshire Terrier: clinical, imaging, and pathologic findings. *Vet Radiol Ultras.* (1999) 40:622–6. doi: 10.1111/j.1740-8261.1999.tb00889.x

18. Tipold A, Fatzer R, Jaggy A, Zurbriggen A, Vandeveld M. Necrotizing encephalitis in Yorkshire terriers. *J Small Anim Pract.* (1993) 34:623–8. doi: 10.1111/j.1748-5827.1993.tb02598.x
19. Von Praun F, Matiasek K, Grevel V, Alef M, Flegel T. Magnetic resonance imaging and pathologic findings associated with necrotizing encephalitis in two Yorkshire terriers. *Vet Radiol Ultrasound.* (2006) 47:260–4. doi: 10.1111/j.1740-8261.2006.00137.x
20. Timmann D, Konar M, Howard J, Vandeveld M. Necrotising encephalitis in a French bulldog. *J Small Anim Pract.* (2007) 48:339–42. doi: 10.1111/j.1748-5827.2006.00239.x
21. Cantile C, Chianini F, Arispici M, Fatzer R. Necrotizing meningoencephalitis associated with cortical hippocampal hamartia in a pekingese dog. *Vet Pathol.* (2001) 38:119–22. doi: 10.1354/vp.38-1-119
22. Aresu L, D'Angelo A, Zanatta R, Valenza F, Capucchio MT. Canine necrotizing encephalitis associated with anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis. *J Comp Pathol.* (2007) 136:279–82. doi: 10.1016/j.jcpa.2007.02.008
23. Cooper JJ, Schatzberg SJ, Vernau KM, Summers BA, Porter BF, Siso S, et al. Necrotizing meningoencephalitis in atypical dog breeds: a case series and literature review. *J Vet Intern Med.* (2014) 28:198–203. doi: 10.1111/jvim.12233
24. 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) 23:527–35. doi: 10.1111/j.1939-1676.2009.0306.x
25. Andersen-Ranberg E, Berendt M, Gredal H. Biomarkers of non-infectious inflammatory CNS diseases in dogs—where are we now? Part I: meningoencephalitis of unknown origin. *Vet J.* (2021) 273:105678. doi: 10.1016/j.tvjl.2021.105678
26. Talarico LR, Schatzberg SJ. Idiopathic granulomatous and necrotising inflammatory disorders of the canine central nervous system: a review and future perspectives. *J Small Anim Pract.* (2010) 51:138–49. doi: 10.1111/j.1748-5827.2009.00823.x

27. 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) 19:553–9. doi: 10.1111/j.1939-1676.2005.tb02726.x
28. Greer KA, Wong AK, Liu H, Famula TR, Pedersen NC, Ruhe A, et al. Necrotizing meningoencephalitis of Pug Dogs associates with dog leukocyte antigen class II and resembles acute variant forms of multiple sclerosis. *Tissue Antigens.* (2010) 76:110–8. doi: 10.1111/j.1399-0039.2010.01484.x
29. 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) 26:962–8. doi: 10.1111/j.1939-1676.2012.00954.x
30. Adamo PF, Rylander H, Adams WM. Ciclosporin use in multi-drug therapy for meningoencephalomyelitis of unknown aetiology in dogs. *J Small Anim Pract.* (2007) 48:486–96. doi: 10.1111/j.1748-5827.2006.00303.x
31. Levine JM, Fosgate GT, Porter B, Schatzberg SJ, Greer K. Epidemiology of necrotizing meningoencephalitis in pug dogs. *J Vet Intern Med.* (2008) 22:961–8. doi: 10.1111/j.1939-1676.2008.0137.x
32. Toscano Zapien JA, Castro HM, Sanchez HC, Garcia MSA, Daniel JRA, Avalos IH, et al. Necrotizing meningoencephalitis (MEN) or pug encephalitis report of a case. *Open Access J Sci.* (2018) 2:87. doi: 10.15406/oajs.2018.02.00087
33. Kitagawa M, Okada M, Kanayama K, Sato T, Sakai T. A canine case of necrotizing meningoencephalitis for long-term observation: clinical and MRI findings. *J Vet Med Sci.* (2007) 69:1195–8. doi: 10.1292/jvms.69.1195
34. Barber RM, Schatzberg SJ, Corneveaux JJ, Allen AN, Porter BF, Pruzin JJ, et al. Identification of risk loci for necrotizing meningoencephalitis in Pug dogs. *J Hered.* (2011) 102:40–6. doi: 10.1093/jhered/esr048
35. Corneveaux J, Kingsley C, Richhold R, Siniard A, Allen A, Barber R, et al. An indel in major histocompatibility complex, class II, DP beta 1 is the putative functional variant in pug dogs with necrotizing meningoencephalitis. In:

Proceedings 6th International Conference on Advances in Canine and Feline Genomics and Inherited Diseases. Visby (2012).

36. De Risio L, Bhatti S, Muñana K, Penderis J, Stein V, Tipold A, et al. International veterinary epilepsy task force consensus proposal: diagnostic approach to epilepsy in dogs. *BMC Vet Res.* (2015) 11:1. doi: 10.1186/s12917-015-0462-1
37. Windsor R, Stewart S, Schmidt J, Mosqueda M, Piras I, Keller SM, et al. A potential early clinical phenotype of necrotizing meningoencephalitis in genetically at-risk pug dogs. *J Vet Intern Med.* (2022) 36:1382–9. doi: 10.1111/jvim.16444
38. Greer KA, Schatzberg SJ, Porter BF, Jones KA, Famula TR, Murphy KE. Heritability and transmission analysis of necrotizing meningoencephalitis in the Pug. *Res Vet Sci.* (2009) 86:438–42. doi: 10.1016/j.rvsc.2008.10.002
39. Pedersen N, Liu H, Millon L, Greer K. Dog leukocyte antigen class II-associated genetic risk testing for immune disorders of dogs: Simplified approaches using pug dog necrotizing meningoencephalitis as a model. *J Vet Diagnostic Investig.* (2011) 23:68–76. doi: 10.1177/104063871102300110
40. Safra N, Pedersen NC, Wolf Z, Johnson EG, Liu HW, Hughes AM, et al. Expanded dog leukocyte antigen (DLA) single nucleotide polymorphism (SNP) genotyping reveals spurious class II associations. *Vet J.* (2011) 189:220–6. doi: 10.1016/j.tvjl.2011.06.023
41. Windsor R, Stewart SD, Talboom J, Lewis C, Naymik M, Piras IS, et al. Leukocyte and cytokine variables in asymptomatic pugs at genetic risk of necrotizing meningoencephalitis. *J Vet Intern Med.* (2021) 35:2846–52. doi: 10.1111/jvim.16293
42. Salvadori C, Baroni M, Arispici M, Cantile C. Magnetic resonance imaging and pathological findings in a case of canine idiopathic eosinophilic meningoencephalitis. *J Small Anim Pract.* (2007) 48:466–9. doi: 10.1111/j.1748-5827.2007.00400.x
43. Cornelis I, Volk HA, Van Ham L, De Decker S. Clinical presentation, diagnostic findings and outcome in dogs diagnosed with presumptive spinal-only meningoencephalomyelitis of unknown origin. *J Small Anim Pract.* (2017) 58:174–82. doi: 10.1111/jsap.12622

44. Cornelis I, Volk HA, De Decker S. Clinical presentation, diagnostic findings and long-term survival in large breed dogs with meningoencephalitis of unknown aetiology. *Vet Rec.* (2016) 179:103640. doi: 10.1136/vr.103640
45. Smith PM, Stalin CE, Shaw D, Granger N, Jeffery ND. Comparison of two regimens for the treatment of meningoencephalomyelitis of unknown etiology. *J Vet Intern Med.* (2009) 23:520–6. doi: 10.1111/j.1939-1676.2009.0299.x
46. Jones A, McGrath S, Gustafson DL. The pharmacokinetics of cytarabine administered at three distinct subcutaneous dosing protocols in dogs with meningoencephalomyelitis of unknown origin. *J Vet Pharmacol Ther.* (2019) 42:588–92. doi: 10.1111/jvp.12809
47. Lowrie M, Smith PM, Garosi L. Meningoencephalitis of unknown origin: investigation of prognostic factors and outcome using a standard treatment protocol. *Vet Rec.* (2013) 172:527. doi: 10.1136/vr.101431
48. Nuhsbaum MT, Powell CC, Gionfriddo JR, Cuddon PA. Treatment of granulomatous meningoencephalomyelitis in a dog. *Vet Ophthalmol.* (2002) 5:29–33. doi: 10.1046/j.1463-5224.2002.00215.x
49. Jung D-I, Kang B-T, Park C, Yoo J-H, Gu S-H, Jeon H-W, et al. A comparison of combination therapy (cyclosporine plus prednisolone) with sole prednisolone therapy in 7 dogs with necrotizing meningoencephalitis. *J Vet Med Sci.* (2007) 69:1303–6. doi: 10.1292/jvms.69.1303
50. Jung DI, Kim JW, Park HM. Long-term immunosuppressive therapy with cyclosporine plus prednisolone for necrotizing meningoencephalitis in a Pekingese dog. *J Vet Med Sci.* (2012) 74:765–9. doi: 10.1292/jvms.11-0468
51. Flegel T, Boettcher IC, Matiasek K, Oevermann A, Doherr MG, Oechtering G, et al. Comparison of oral administration of lomustine and prednisolone or necrotizing encephalitis in dogs. *J Am Med Assoc.* (2011) 238:337–45. doi: 10.2460/javma.238.3.337
52. Munana K, Luttgen PJ, Muñana KR, Luttgen PJ. Prognostic factors for dogs with granulomatous meningoencephalomyelitis: 42 cases (1982-1996). *J Am Vet Med Assoc.* (1998) 212:1902–6. doi: 10.2460/javma.1998.212.12.1902

53. Beckmann K, Carrera I, Steffen F, Golini L, Kircher PR, Schneider U, et al. A newly designed radiation therapy protocol in combination with prednisolone as treatment for meningoencephalitis of unknown origin in dogs: a prospective pilot study introducing magnetic resonance spectroscopy as monitor tool. *Acta Vet Scand.* (2015) 57:3. doi: 10.1186/s13028-015-0093-3
54. Prümmer JK, Stein VM, Marti E, Lutterotti A, Jelcic I, Schüpbach-Regula G, et al. Assessment of oligoclonal bands in cerebrospinal fluid and serum of dogs with meningoencephalitis of unknown origin. *PLoS ONE.* (2023) 18:1– 16. doi: 10.1371/journal.pone.0280864
55. Guo Y, Endmayr V, Zekeridou A, McKeon A, Leypoldt F, Hess K, et al. New insights into neuropathology and pathogenesis of autoimmune glial fibrillary acidic protein meningoencephalomyelitis. *Acta Neuropathol.* (2024) 147:7. doi: 10.1007/s00401-023-02678-7
56. Hoon-Hanks LLL, Tyler KLL, Owen C, Stenglein MDD, McGrath S, Tyler KLL, et al. Metagenomic investigation of idiopathic meningoencephalomyelitis in dogs. *J Vet Intern Med.* (2017) 32:1–7. doi: 10.1111/jvim. 14877
57. Callanan JJ, Mooney CT, Mulcahy G, Fatzer R, Vandevelde M, Ehrensperger F, et al. A novel nonsuppurative meningoencephalitis in young greyhounds in Ireland. *Vet Pathol.* (2002) 39:56-65. Doi: 10.1354/vp.39-1-56
58. Daly P, Drudy D, Chalmers WSK, Baxendale W, Fanning S, Callanan JJ. Greyhound meningoencephalitis: PCR-based detection methods highlight an absence of the most likely primary inducing agents. *Vet Microbiol.* (2006) 118:189– 200. doi: 10.1016/j.vetmic.2006.07.019
59. Greer KA, Daly P, Murphy KE, Callanan JJ. Analysis of gene expression in brain tissue from Greyhounds with meningoencephalitis. *Am J Vet Res.* (2010) 71:547– 54. doi: 10.2460/ajvr.71.5.547
60. Shiel RE, Mooney CT, Brennan SF, Nolan CM, Callanan JJ. Clinical and clinicopathological features of non-suppurative meningoencephalitis in young greyhounds in Ireland. *Vet Rec.* (2010) 167:333–7. doi: 10.1136/vr.c4248
61. Zhang S, Wu M, Peng C, Zhao G, Gu R. GFAP expression in injured astrocytes in rats. *Exp Ther Med.* (2017) 14:1905–8. doi: 10.3892/etm.2017.4760

62. Toda Y, Matsuki N, Shibuya M, Fujioka I, Tamahara S, Ono K. Glial fibrillary acidic protein (GFAP) and anti-GFAP autoantibody in canine necrotising meningoencephalitis. *Vet Rec.* (2007) 161:261–4. doi: 10.1136/vr.161.8.261
63. Shibuya M, Matsuki N, Fujiwara K, Imajoh-Ohmi S, Fukuda H, Pham NT, et al. Autoantibodies against Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) in cerebrospinal fluids from pug dogs with necrotizing meningoencephalitis. *J Vet Med Sci.* (2007) 69:241–5. doi: 10.1292/jvms.69.241
64. Miyake H, Inoue A, Tanaka M, Matsuki N. Serum glial fibrillary acidic protein as a specific marker for necrotizing meningoencephalitis in pug dogs. *J Vet Med Sci.* (2013) 75:1543–5. doi: 10.1292/jvms.13-0252
65. Matsuki N, Fujiwara K, Tamahara S, Uchida K, Matsunaga S, Nakayama H, et al. Prevalence of autoantibody in cerebrospinal fluids from dogs with various CNS diseases. *J Vet Med Sci.* (2004) 66:295–7. doi: 10.1292/jvms.66.295
66. Park ES, Uchida K, Nakayama H. Th1-, Th2-, and Th17-related cytokine and chemokine receptor mRNA and protein expression in the brain tissues, T cells, and macrophages of dogs with necrotizing and granulomatous meningoencephalitis. *Vet Pathol.* (2013) 50:1127–34. doi: 10.1177/0300985813488957
67. Dewey CW, Gonçalves R, Decker SD, Maddox TW. Magnetic resonance imaging prognostic factors for survival and relapse in dogs with meningoencephalitis of unknown origin. *Vet Neurol Neurosurg.* (2024) 2024:6–12. doi: 10.3389/fvets.2024.1370882
68. Gonçalves R, Maddox TW, Phillipps S, Nagendran A, Cooper C, Orlandi R, et al. Development of a reliable clinical assessment tool for meningoencephalitis in dogs: the neurodisability scale. *J Vet Intern Med.* (2023) 37:1111–8. doi: 10.1111/jvim.16717

EDITED BY

John Henry Rossmeisl, Virginia Tech, United States

REVIEWED BY

Tarja Susanna Jokinen, University of Helsinki, Finland

Rodrigo Gutierrez-Quintana, University of Glasgow, United Kingdom

*CORRESPONDENCE

Andrea Fischer, andrea.fischer@lmu.de

Received: 26 March 2024; Accepted: 30 April 2024;

Published: 22 May 2024.

CITATION

van Renen J, Kehl A, Buhmann G, Matiasek LA, Zablotski Y and Fischer A (2024) Allele frequency of a genetic risk variant for necrotizing meningoencephalitis in pug dogs from Europe and association with the clinical phenotype. *Front. Vet. Sci.* 11:1407288. doi: 10.3389/fvets.2024.1407288

COPYRIGHT

© 2024 van Renen, Kehl, Buhmann, Matiasek, Zablotski and Fischer. This is an open-access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License \(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

1.2. Clinical Course and Diagnostic Findings of Biopsy Controlled Presumed Immune-Mediated Polyneuropathy in 70 European Cats

Clinical Course and Diagnostic Findings of Biopsy Controlled Presumed Immune-Mediated Polyneuropathy in 70 European Cats

Jana van Renen^{1†}, Andrea Fischer^{1†}, Ninja Kolb², Yury Zablotzki³, Franziska Wieländer¹, Jasmin Nessler⁴, Andrea Tipold⁴, Rodolfo Cappello⁵, Thomas Flegel⁶, Shenja Loderstedt⁶, Kirsten Gnirs⁷, Kai Rentmeister⁸, Stephan Rupp⁹, Thilo von Klopmann⁹, Frank Steffen¹⁰, Konrad Jurina¹¹, Omar V. Del Vecchio¹², Martin Deutschland¹³, Florian König¹⁴, Gualtiero Gandini¹⁵, Tom Harcourt-Brown¹⁶, Marion Kornberg¹⁷, Ezio Bianchi¹⁸, Teresa Gagliardo¹⁹, Marika Menchetti²⁰, Henning Schenk²¹, Joana Tabanez²², Kaspar Matiasek², Marco Rosati^{2*}

¹ Neurology Service, Centre for Clinical Veterinary Medicine, Ludwig-Maximilians Universität München, Munich, Germany

² Section of Clinical and Comparative Neuropathology, Centre for Clinical Veterinary Medicine, Ludwig-Maximilians Universität München, Munich, Germany

³ Clinic for Ruminants with Ambulatory and Herd Health Services, Ludwig-Maximilians Universität München, Munich, Germany

⁴ Department of Small Animal Medicine and Surgery, University of Veterinary Medicine Hannover, Hannover, Germany

⁵ North Downs Specialist Referrals, The Brewerstreet Dairy Business Park, Bletchingley, Surrey, UK

⁶ Small Animal Department, University of Leipzig, Leipzig, Germany

⁷ Section of Neurology & Neurosurgery, Advetia Clinic for Small Animal Medicine, Paris, France

⁸ Specialty Practice for Veterinary Neurology and Neurosurgery, Dettelbach, Germany

⁹ Tierklinik Hofheim, Hofheim, Germany

¹⁰ Neurology Service, Department of Small Animals, Vetsuisse Faculty, University of Zurich, Zurich, Switzerland.

¹¹ AniCura Tierklinik Haar, Germany

¹² Centro Veterinario Caleidos, Albisola Superiore, Italy

¹³ Neurological Referral Service, Berlin, Germany

¹⁴ Fachtierarzt für Kleintiere, Wiesbaden, Germany

¹⁵ Department of Veterinary Medical Sciences, University of Bologna, Ozzano dell'Emilia, Italy

¹⁶ Langford Veterinary Services, School of Veterinary Sciences, University of Bristol, Lower Langford, UK

¹⁷ AniCura Tierklinik Trier, Trier, Germany

¹⁸ Department of Veterinary Science, University of Parma, 43126, Parma, Italy

¹⁹ Palermovet, Veterinary Diagnostic Center, Palermo, Italy

²⁰ Neurology and Neurosurgery Division, San Marco Veterinary Clinic, Veggiano, Italy

²¹ Tierklinik Lüneburg, Lüneburg, Germany

²² Neurology Section, Fitzpatrick Referrals, Godalming, Surrey, UK

† These authors have contributed equally to this work and share first authorship.

* Corresponding author.

There is a paucity of information on the clinical course and outcome of young cats with polyneuropathy. The aim of the study was to describe the clinical features, diagnostic investigations, and outcome of a large cohort of cats with

inflammatory polyneuropathy from several European countries. Seventy cats with inflammatory infiltrates in intramuscular nerves and/or peripheral nerve biopsies were retrospectively included. Information from medical records and follow up were acquired via questionnaires filled by veterinary neurologists who had submitted muscle and nerve biopsies (2011–2019). Median age at onset was 10 months (range: 4–120 months). The most common breed was British short hair (25.7%), followed by Domestic short hair (24.3%), Bengal cat (11.4%), Maine Coon (8.6%) and Persian cat (5.7%), and 14 other breeds. Male cats were predominantly affected (64.3%). Clinical signs were weakness (98.6%) and tetraparesis (75.7%) in association with decreased withdrawal reflexes (83.6%) and, less commonly, cranial nerve signs (17.1%), spinal pain/hyperesthesia (12.9%), and micturition/defecation problems (14.3%). Onset was sudden (30.1%) or insidious (69.1%), and an initial progressive phase was reported in 74.3%. Characteristic findings on electrodiagnostic examination were presence of generalized spontaneous electric muscle activity (89.6%), decreased motor nerve conduction velocity (52.3%), abnormal F-wave studies (72.4%), pattern of temporal dispersion (26.1%) and unremarkable sensory tests. The clinical course was mainly described as remittent (49.2%) or remittent-relapsing (34.9%), while stagnation, progressive course or waxing and waning were less frequently reported. Relapses were common and occurred in 35.7% of the cats' population. An overall favorable outcome was reported in 79.4% of patients. In conclusion, young age at the time of diagnosis and sudden onset of clinical signs were significantly associated with recovery ($p < 0.05$). Clinical and electrodiagnostic features and the remittent-relapsing clinical course resembles juvenile chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP), as seen in human (children/adolescents), in many aspects.

KEYWORDS

feline, neuromuscular, weakness, tetraparesis, electrodiagnostic, CIDP, GBS

Introduction

Weakness is a relatively common neurological presentation in cats and besides diseases of the muscles and the neuromuscular junction, polyneuropathies (PN) are one of the leading causes for this clinical presentation (1–3). Feline PN can

be classified as inherited and acquired PN of defined or unknown cause (1–5). Examples of genetic or suspected genetic PN are sphingomyelinase-deficiency PN in Siamese cats (1, 6), primary hyperchylomicronemia in different breeds (1, 7), axonal PN in Snowshoe cats (8), or distal PN in Birman cats (1, 9). Acquired PN are described to be either of metabolic (10–12), vascular (13, 14), toxic (15–21), paraneoplastic (22–24), infectious (25–28), nutritional (4, 29), or are thought to represent immune-mediated or idiopathic PN (5, 30–34). Reports of immune-mediated/idiopathic PN in cats have been published in recent years (5, 31–33, 35). Many cats made a full recovery but relapses, a chronic disease course, or rare fatalities were also reported (5, 31–33, 35–38). In clinical neurological practice, a presumptive diagnosis is frequently based on neuroanatomical localization, age of onset, and exclusion of other diseases with further confirmation obtained by electrodiagnostic studies or muscle/nerve biopsies (1–3, 6, 31, 32, 39). Little is known about PN in young cats and detailed descriptions about clinical presentation and disease course are restricted to small patients' cohorts. Thus, uncertainties regarding outcome, recovery time, possible relapses, and efficacy of treatment modalities which are necessary for adequate counseling of cat owners, remain (5, 30, 31, 40). Therefore, the aim of this study was to describe the clinical features and disease course in a large European cohort of cats with histologically confirmed inflammatory PN.

Materials and Methods

Archives of a single European reference laboratory for neuromuscular disorders, MASKED FOR REVIEW, were screened for biopsy diagnosis of inflammatory PN between 2011 and 2019. Only cats with histologic evidence of nerve fiber adhesive and/or invasive inflammatory infiltrates directed at the axons, nodes of Ranvier, and Schwann cells were included (Figures 1, 2). Cats with PN without signs of inflammation in the intramuscular nerve branches and/or peripheral nerve biopsies were excluded from the study. In total 107 cats with inflammatory neuropathy of presumed immune-mediated origin were identified. In all cats peripheral nerve biopsies were available for review and muscle biopsies were submitted in 105/107 cats. Diagnosis was based on findings from main nerve trunk in 105/107 and from intramuscular nerve branches in 2/107. Submitting referral veterinary neurologists were asked to review the medical

records of their cases and to contact the cat's owners for follow-up information, before answering the online questionnaire (https://forms.office.com/Pages/ResponsePage.aspx?id=DQSIkWdsW0yxEjajBLZtrQAAAAAAAAAAAAAN__iDTpglUQVVXTzNMNlc1UlpFUlo4UEdQOTNOVzRWMY4u). The study was approved by the ethical review board of MASKED FOR REVIEW. The online survey was developed using the online application Microsoft Forms. The questionnaire included 40 single choice, five multiple choice and 48 free text questions. Briefly, five main aspects of medical records were investigated including onset of clinical signs, neurologic examination, findings related to diagnostic work-up, outcome and follow up. Results of electromyography were interpreted and graded by the examiners as follow: minimal (+), mild (++), moderate (+++), and severe (++++). The course of the disease was considered remittent when the cats recovered with none or only minor deficits, and remittent-relapsing if periods of prolonged improvement were followed by relapses. A waxing and waning clinical course implicated persistent clinical signs of variable severity. Recovery was defined as the state in which the cat could walk without assistance and could jump onto objects. Internal review of the questions by the study investigators and external review by clinicians regarding structure, phrasing, understanding, and processing of the questions was performed. All information was obtained directly from the veterinary neurologist who submitted the biopsy. A case questionnaire was considered suitable for enrolments if it was completed to the end and all mandatory questions were answered.

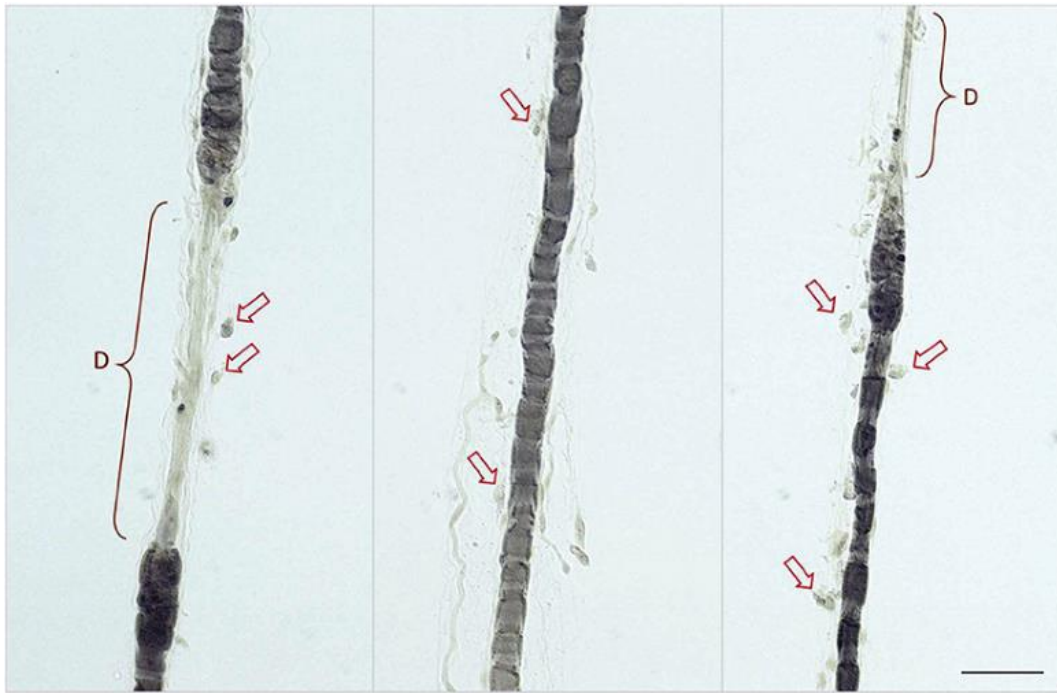


FIGURE 1

Nerve fiber teasing preparations showing multiple fiber adhesive and invasive round mononuclear cells (lymphocytes and macrophages) indicated by red arrows at the Schmidt Lanterman clefts, paranodium and along demyelinated segments (indicated by D). Biopsy of the peroneal nerve contrasted with Osmium tetroxide, scale bar 50 μm .

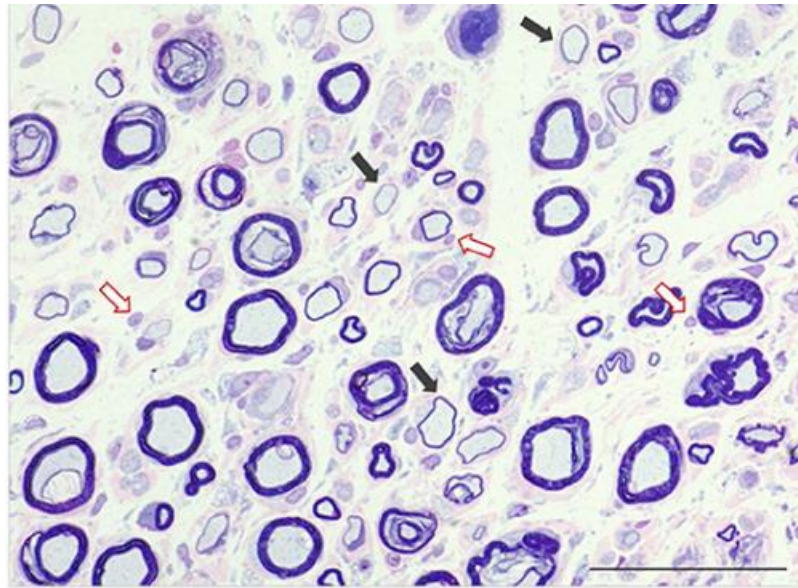


FIGURE 2

Semithin section of peroneal nerve featuring reduced density of nerve fibers and mild expansion of the endoneurial fibrocollagenous tissue. There are numerous fibers with marked reduction of myelin sheath thickness (demyelination—black arrows) accompanied by multiple fiber adhesive mononuclear cell infiltrates and overall increased endoneurial cellularity (red arrows). Stained with Azurblue Safranin, scale bar 500 μ -m.

Statistical evaluation

Descriptive statistic was performed and data were analyzed by Shapiro-Wilk-test for conformance with a normal distribution. Observation time was defined as the time from the submission of muscle and nerve biopsies to the last contact with the cat owner. Recovery time vs. age was studied using Kruskal-Wallis-test because age did not follow a normal distribution. Recovery time vs. all variables and groups inside of those variables between each other were studied via Fisher tests. Disease onset, age, clinical and electrodiagnostic parameters were analyzed for any association with outcome (recovered/not-recovered) via logistic regression. $P < 0.05$ was considered significant. Furthermore, P-values were adjusted for multiple comparisons by the Holm method. All analyses were done by the R Statistical Software (version 4.0.3).

Results

Out of 107 identified candidates, 73 surveys were returned resulting in a response rate of 68.2%. Three were incomplete, thus 70 valid surveys were enrolled for further evaluations. Cats from this survey were geographically distributed among five European countries: Germany (42), United Kingdom (11), Italy (7), France (6), and Switzerland (4).

Demographics and History

The median age at onset of clinical signs was 10 months (range 4–120 months). Muscle/nerve biopsies were collected at a median age of 11 months (range: 4–125 months) (Figure 3). There were 64.3% male (45/70) and 27.1% female (19/70) cats. Sex was not specified in 6 cats. The most common breed was British short hair 25.7% (18/70). Other breeds were domestic short hair 24.3% (17/70), Bengal cat 11.4% (8/70), Maine Coon 8.6% (6/70), Persian cat 5.7% (4/70), mixed breed cat 2.9% (2/70), Thai cat 2.9% (2/70), and one cat each from the following breeds: Ragdoll, Savannah, Siam cat, Siberian cat, Abyssinian cat, unknown breed, Chartreux, Devon Rex, Munchkin, Birman cat, Norwegian Forest cat, Russian Blue, and Scottish Fold. The majority of cats lived indoors (71.2%; 37/52); 7.8% (15/52) had outdoor access. Diet was indicated in 30 cats: 36.7% (11/30) received dry and wet food, 33.3% (10/30) dry food, 20% (6/30) wet food, 6.7% (2/30) biologically appropriate raw food (BARF), and 3.3% (1/30) gluten free diet. In four cats it was reported that other littermates were affected, and in 3 patients, other cats of the same household presented with similar clinical signs according to the owner.

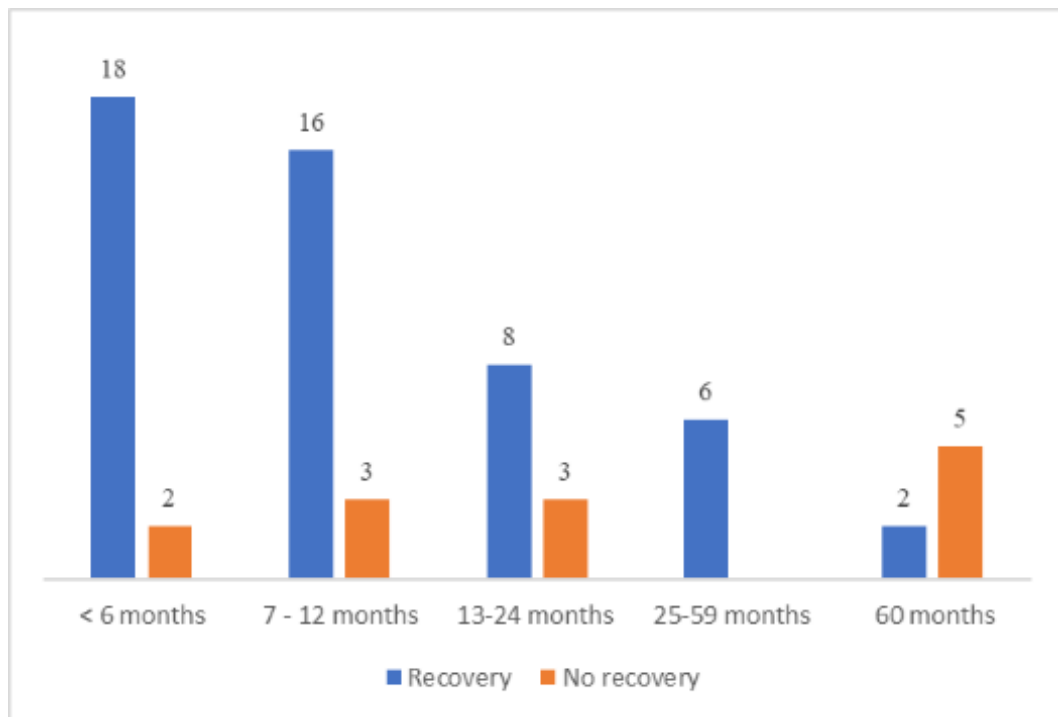


FIGURE 3

Age at onset. Summary of the outcome in the different age groups with total number of patients for each segment.

Preceding Events

Vaccination status was known in 44 cats. Of these, 18.2% (8/44) were vaccinated 6 weeks or less before the onset of clinical signs. There were no reports on tick manifestation in temporal relationship to disease onset. Fifteen cats (21.4%) had a preexisting medical condition or an infection in the 6 weeks prior to disease onset as follows: bite wound (1), gastrointestinal infection (6), signs of feline upper respiratory disease (4), cardiac disease (2), feline leukemia virus (1), patellar luxation (1), arthritis (1), episode with transient ataxia, salivation and mydriasis 18 months before onset of clinical sign (1), and oliguric renal failure (1). In one cat, the symptoms worsened 1 month after neutering. Two cats received medications shortly before onset of signs: acyclovir (one cat) and imidacloprid/moxidectin/praziquantel (one cat).

Onset and Initial Progressive Phase

Onset was described as acute in 30.9% (21/68) and insidious in 69.1% (47/68) of the cats. No information on onset was available from two cats. An initial

progressive phase was described in 74.3% of the cats (52/70). The median duration of the initial progressive phase from onset to peak/plateau of weakness was 14 days (range: 1–180 days). The median time between the onset of weakness and referral for muscle/nerve biopsy was 1 month (range: 0–28 months). The presenting complaints were generalized weakness or tetraparesis in 41 cats; other presenting complaints were pelvic limb weakness (17 cats), inability to jump (13 cats), paraparesis (nine cats), abnormal gait (seven cats), ataxia (four cats), lameness (two cats), unwillingness to play (two cats), paraplegia (two cats), tetraplegia (one cat), ventroflexion of head and neck (one cat), and/or spinal pain (one cat). Additional complaints were gastrointestinal signs in four cats. In 31 cats there was more than one presenting complaint, and in two cats the presenting problem was not specified. Weakness/paresis at the peak/plateau of the disease was characterized as lower motor neuron tetraparesis in 75.7% (53/70), tetraplegia in 2.9% (2/70), paraparesis in 18.6% (13/70) and paraplegia in 2.9% (2/70), respectively. At the peak of the weakness, 47.1% of the cats were non-ambulatory (33/70) and 51.4% (36/70) still able to walk without assistance. In one cat this information was not available.

Physical/Neurological Examination

Abnormal findings on physical examination were noted in 14 cats as follows: respiratory signs in 5.7% (4/70) (polypnea, increased vesicular lung sounds), small/thin body condition in 2.9% (2/70), heart murmur in 2.9% (2/70) and tachycardia in 1.4%, tail deformity, alopecic tail, bilateral chronic otitis externa, mild generalized lymphadenopathy, pyrexia, and mild ocular discharge in one cat each. Separate questions addressing the presence/absence of weakness, paraparesis/tetraparesis, and the presence/ absence of spinal reflexes were formulated in the survey. Here to follow are the description and summary of the answers collected. Weakness was indicated in all cats but one (98.6%, 69/70) (Figure 4). Paraparesis, inability to move the tail and normal spinal reflexes were described in this cat. In summary, all cats but three had neuromuscular signs on neurological examination (95.7%, 67/70): the withdrawal reflex was reduced in all limbs in 83.6% (56/67) of the cats, in the pelvic limbs only in 13.4% (9/67), and in the thoracic limbs only in one cat, and in one cat affected limbs were not specified. Normal withdrawal reflexes were reported in two cats with paraparesis or tetraparesis, respectively, and reflexes were not described in

one cat (tetraparesis). The signs showed a symmetric distribution in 91.4% (64/70) and an asymmetric distribution in 7.1% of the cases (5/70). Inability to move the tail was noted in 8.5% (6/70) of the cats. Neck weakness and flexion of the head and neck was evident in 25.7% of the patients (18/70). Signs of cranial nerve dysfunction were described in 17.1% (12/70) of the cats as follows: dysphonia (four cats), facial paresis/paralysis (four cats), dysphagia (three cats), reduced menace response (one cat), reduced palpebral reflex (one cat). Hyperesthesia was reported in nine cats (12.9%), either on spinal palpation (five cats), limb palpation (three cats), or when lifted up (one cat). Problems with urination or defecation were noted in 14.3% of the cats (10/70). Of these 10 cats, two had defecation problems, two micturition problems, three both, and three were unable to reach the litter or to stand in the litter box. Muscle atrophy was described in 38.6% (27/70) and defined as generalized with greater involvement of the hind limbs.

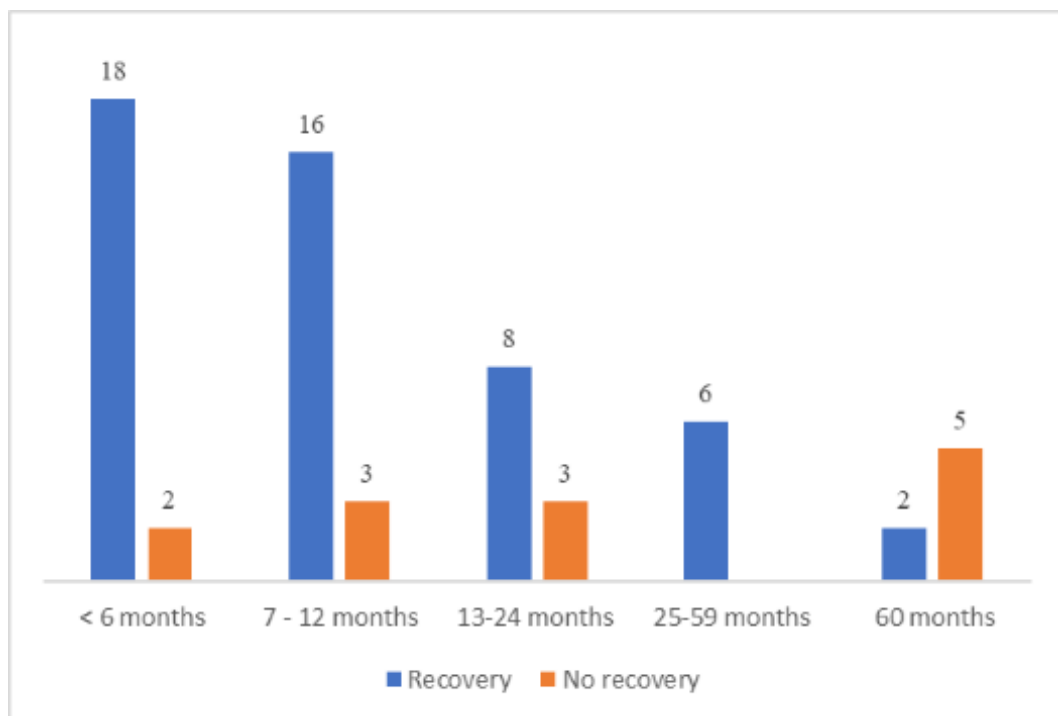


FIGURE 4

Graphic representation of neurologic signs presented by the cats of this cohort.

Electrodiagnostic Investigations

Electrodiagnostic studies were performed in 67 cats (67 Electromyography—EMG, 65 Motor Nerve Conduction Velocity—MNCV; 43 repetitive nerve

stimulation—RNS; 29 F-waves; 11 Sensory Nerve Conduction Velocity—SNCV; 3 Somatosensory Evoked Potentials—SEP). Review of electrodiagnostic findings was performed considering the following normal reference ranges: MNCV 93.7 +/- 9.4 m/s in the sciatic/tibialis nerve and 82.1 +/- 11.1 m/s in the ulnaris nerve (12). EMG demonstrated spontaneous activity in 89.6% of the cats (60/67). The spontaneous electric activity (SPA) appeared generalized in 93.3% (56/60) and only in the pelvic limbs in 6.7% (4/60); one of the latter cats had only minimal EMG changes in the pelvic limbs. Information on the proximal or distal distribution of EMG changes was available in 74.6% (50/67): in 34% of the cats (17/50), the proximal and distal appendicular muscles were equally affected, in 64% (32/50) the distal muscles and in 2% (1/50) the proximal muscles were more severely affected. Only in one cat the proximal appendicular muscles were more severely affected than the distal appendicular muscles; in this cat the pelvic limbs showed SPA. The predominant abnormalities in EMG were fibrillation potentials in 38.3% (23/60), positive sharp waves in 30% (18/60) and fibrillation potentials together with positive sharp waves in 23.3% (14/60). In five cats EMG abnormalities were not further specified. Only one cat showed additional complex repetitive discharges. Changes were mild in 38.3% (23/60), moderate in 46.7% (28/60) and severe in 11.7% (7/60). EMG changes were considered minimal and appeared only in the pelvic limbs (1/60) or not further described (one cat). Cats that only demonstrated positive sharp waves were more likely to recover than cats with fibrillation potentials ($p < 0.05$). In 65 cats, investigators reported on motor nerve conduction studies (MNCV) (Figure 5). Measured MNCVs (m/s) were available from 43 cats (41 pelvic limb studies, 23 thoracic limb studies), in the others, it was only indicated whether MNCV was decreased or normal. Mean MNCV was 64.6 m/s (14–127 m/s) in the pelvic limbs and 60.8 m/s (15.7–115 m/s) in the thoracic limbs. Taken together MNCV was decreased in 52.3% (34/65) of the cats; specifically, in 49.2% (30/61) of the examined pelvic limbs and in 52.9% (18/34) of the examined thoracic limbs. In cats with a decreased MNCV, MNCV was decreased to 52% in the pelvic limbs and to 65.6% in the thoracic limbs in reference to the lower limit (mean – 2SD) of normal MNCV in cats. Other findings were temporal dispersion in 26.1% (17/65) of the cats which was frequently associated with a decreased amplitude of the CMAP (15/17 cats). A decreased amplitude of the CMAP was a frequent finding

(73.8%; 48/65) in general. In total, 81.5% (53/65) of the cats presented with abnormal MNCV, in 17% (11/65) MNCV was normal and in 1.5% (1/65) MNCV was not further specified. Out of the 60 patients with EMG abnormalities, 78.3% (47/60) showed concomitant MNCV changes, 15% (9/60) presented with EMG changes only, and MNCV changes were not indicated in 6.6% (4/60). Repetitive nerve stimulation was performed in 43 cats and was unremarkable in 95.3% (41/43) cats. Cord dorsum potentials were tested in three cats and described as unremarkable in all of them. Further sensory nerve conduction studies were performed in 11 cats and results were unremarkable in all of them. Details about the F-wave evaluation were indicated in 29 cases. In 72.4% (21/29) F-wave was described as abnormal: in 48.3% (14/29) the F-wave was not detected and in 24.1% (7/29) the F-wave was recorded but showed abnormalities described as: increased latency, decreased F-M-ratio, decreased amplitude, inconsistent, and irregular. Only one cat was normal on electrodiagnostic investigation.

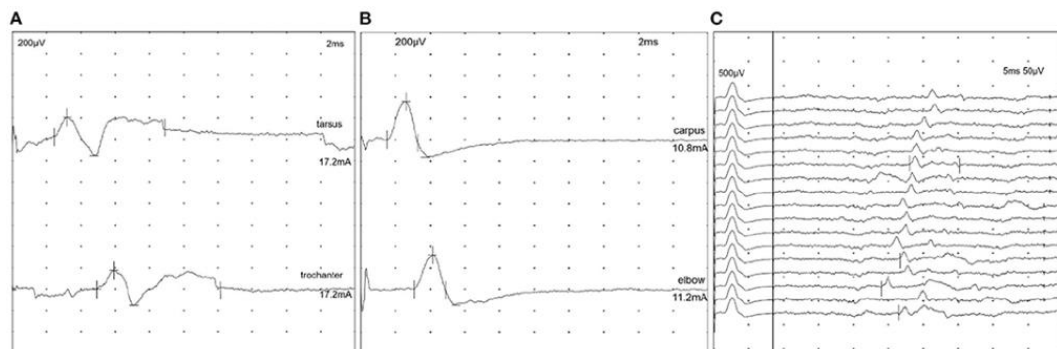


FIGURE 5

Electrodiagnostic tests of a 14-months-old male Maine Coon cat with presumed immune-mediated polyneuropathy. (A) Motor nerve conduction studies of the left sciatic-tibial nerve. CMAPs show a marked reduction of amplitude/area and mild temporal dispersion. Motor nerve conduction velocity is 76 m/s [reference range 93.7 ± 9.4 m/s; Ref. (12)]. (B) Motor nerve conduction study of the right ulnar nerve. CMAPs show a marked reduction of amplitude/area. Motor nerve conduction velocity is 64 m/s [reference range 82.1 m/s \pm 11.1 m/s; Ref. (12)]. (C) F-waves after supramaximal stimulation of the right ulnar nerve at the carpus. F-waves are characterized by a pronounced chronodispersion (variable minimum latency) and a severe increase in latencies. The values of minimum F-

waves latencies vary between 24 and 31 ms [reference range 8.4 ± 0.9 ms; Ref. (42)].

Other Diagnostic Investigations

Advanced diagnostic imaging (Computed Tomography, Magnetic Resonance Imaging of spine/brain) was performed in 20 cats. Abnormal findings were described in four cats: One cat revealed an increased size of the sciatic nerves, one a T2-weighted hyperintensity at the level of L3/L4 (no further details were available), one a diffuse T2-weighted and STIR hyperintensity of several skeletal muscles with contrast enhancement and one a broncho-/pneumopathy and an anomaly of the descending aorta. Results of cerebrospinal fluid analysis (CSF) were available from 26 cats and were unremarkable in 73.1% (19/26). Mononuclear pleocytosis was reported in 3 cats (11.5%; 3/26) and increased protein content (>30 mg/dL) was the only abnormal finding in four other cats (15.4%; 4/26). Acetylcholine receptor antibodies were tested and were unremarkable in nine cats. Increased creatine kinase activity was reported in 51.1% (23/45) and was normal in 48.9% (22/45) of tested cats (reference range: 0–414 U/l). Negative molecular and serologic tests were reported for infectious agents: *Toxoplasma gondii* (42 cats; five cats had a positive IgG titer, but a negative IgM titer), Feline immunodeficiency virus (22 cats), Feline leukemia virus (22 cats), Feline coronavirus (six cats). The following infectious agents were each tested negative in one of the cats: *Bartonella* spp, Borna disease virus, *Neospora caninum*, and *Encephalitozoon cuniculi*; further details on diagnostic tests were not available for review. Other findings included abdominal lymphadenopathy in two cats, specified as neutrophilic cellular infiltrate by fine needle aspirate in one of these cats, and vertebral spondylosis (Th12-L1), and radiographic evidence of bilateral degenerative joint disease (coxo-femoral joints, stifles) in another cat.

Treatment

The following treatment modalities were reported: glucocorticoids (70%; 49/70), non-steroidal anti-inflammatory drugs (55.7%; 39/70), L-carnitine supplementation (48.6%; 34/70), and physical therapy/rehabilitation (20%; 14/70). Duration of these therapies was indicated in 20% of cases (14/70) and the median was 8.5 days (range 3–90 days). Other medications included

antimicrobial drugs, pyridostigmine and B vitamins. In total, 62.9% of the cats (44/70) were treated before referral for biopsies and 94.3% (66/70) after muscle/nerve biopsies.

Outcome and Long-Term Clinical Course

Data on outcome and long-term clinical course were available for 63 cats. Of those 63 cats, 10 cats had a follow-up time of <1 month; the median follow-up time in the other cats was 8 months (range: 1–40 months). The overall course of the disease was characterized as remittent in 49.2% (31/63) and remittent-relapsing in 34.9% (22/63) of the cats. Thus, a remittent or remittent-relapsing course was reported in 84.1% (53/63) of the cats. In the others, clinical course was described as stagnant in 7.9% (5/63), progressive in 4.7% (3/63), or waxing-waning in 3.2% (2/63). Cats with a remittent or remittent-relapsing clinical course required a median time of 1.5 months to recover completely or to reach a clinical plateau and stable disease (range: few days to 17 months). Other endpoints were described as follows: the median time within cats could stand without assistance was 7 days, the median time until the cats could walk at least 5 steps or more without assistance was 7 days, and the median time until the cats could jump on objects was 28 days.

Relapses were reported in 35.7% (25 cats) (22 remittent-relapsing, two progressive and one waxing-waning course) after a median time of 3 months (range <1–8 months). Cats experienced only one (13/70), two (11/70), or more than three relapses (1/70). In total, 79.4% (50/63) of the cats recovered ([Figure 6](#)). Most patients were presented at the plateau of the weakness or during the initial progressive phase. Time from presentation until recovery was available for 37 cats: 29.7% (11/37) recovered within 4 weeks, 56.8% (21/37) within 1–4 months, and in 13.5% (5/37) recovery took longer than 4 months. A younger age at the time of the diagnosis as well as a sudden onset of clinical signs was statistically significant associated with recovery ($p < 0.05$). Only 18.6% of the cats did not recover and 7.4% died or were euthanatized due to PN.

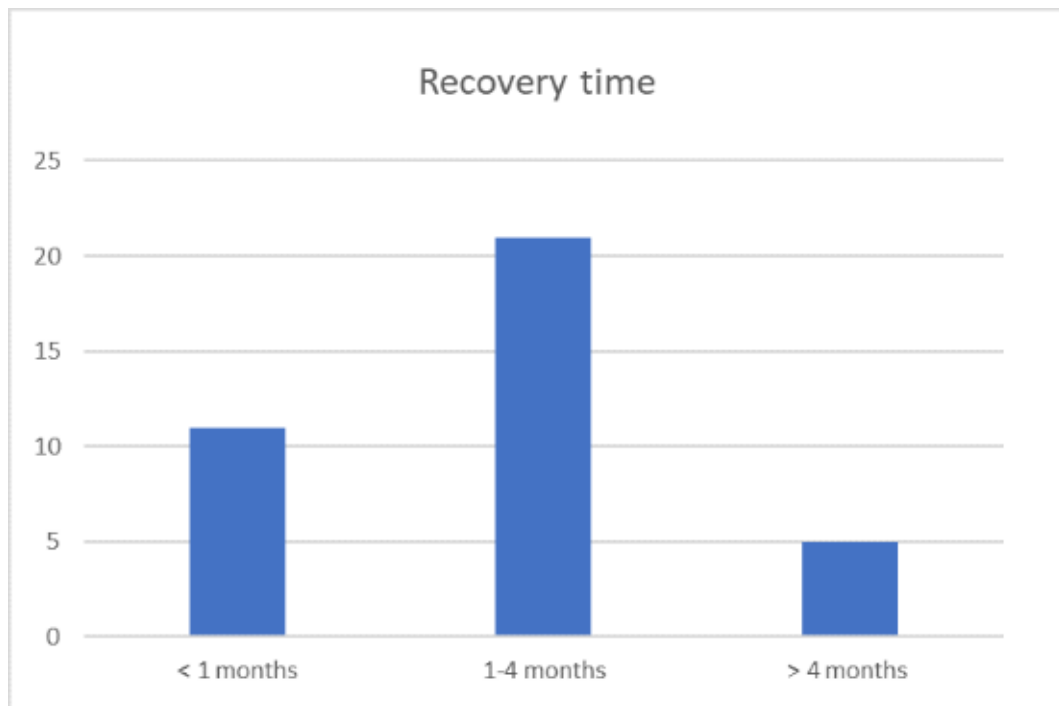


FIGURE 6

Recovery time. Representation of recovery time in the three groups (weeks: 1–4 months, months: 1–4 months and late: >4 months), with total amount of patients indicated on the y axis.

Correlation Analysis

Statistical evaluation of clinical variables and outcome revealed that (1) young age at the time of diagnosis, (2) sudden onset of clinical signs and (3) presence of positive sharp waves alone were significantly associated with recovery ($p < 0.05$) (Figures 7, 8).

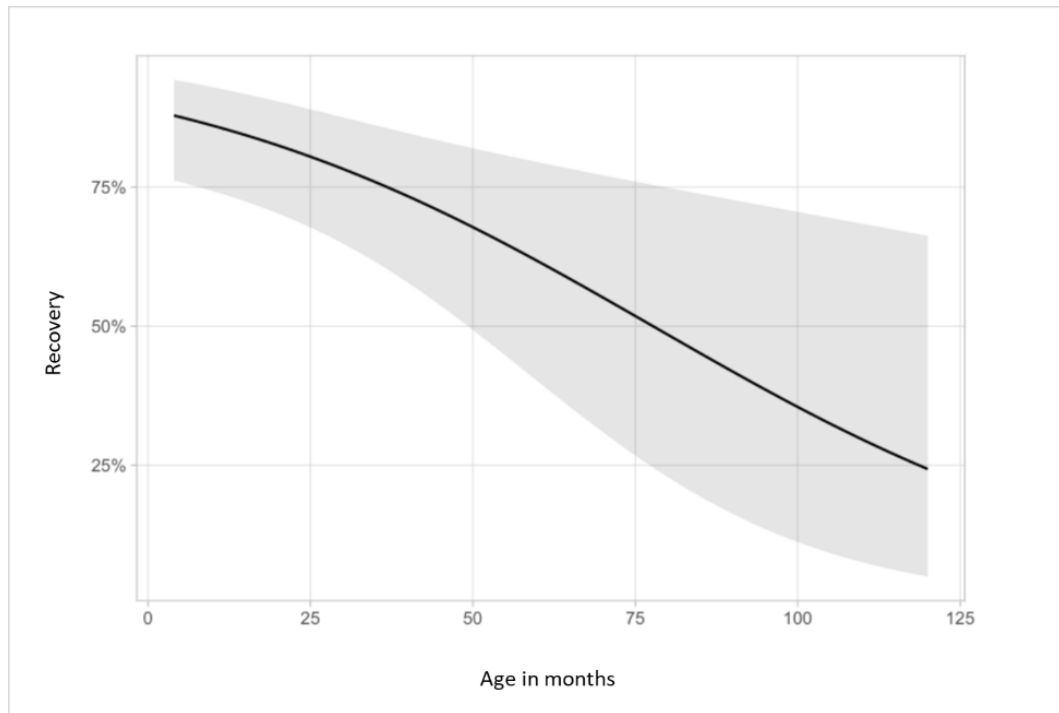


FIGURE 7

Association between recovery and age at onset. Demonstration of the relationship between recovery and age at onset of clinical signs. The y-axis shows probabilities of recovery predicted by the logistic regression. Younger cats were more likely to recover ($p = 0.005$).

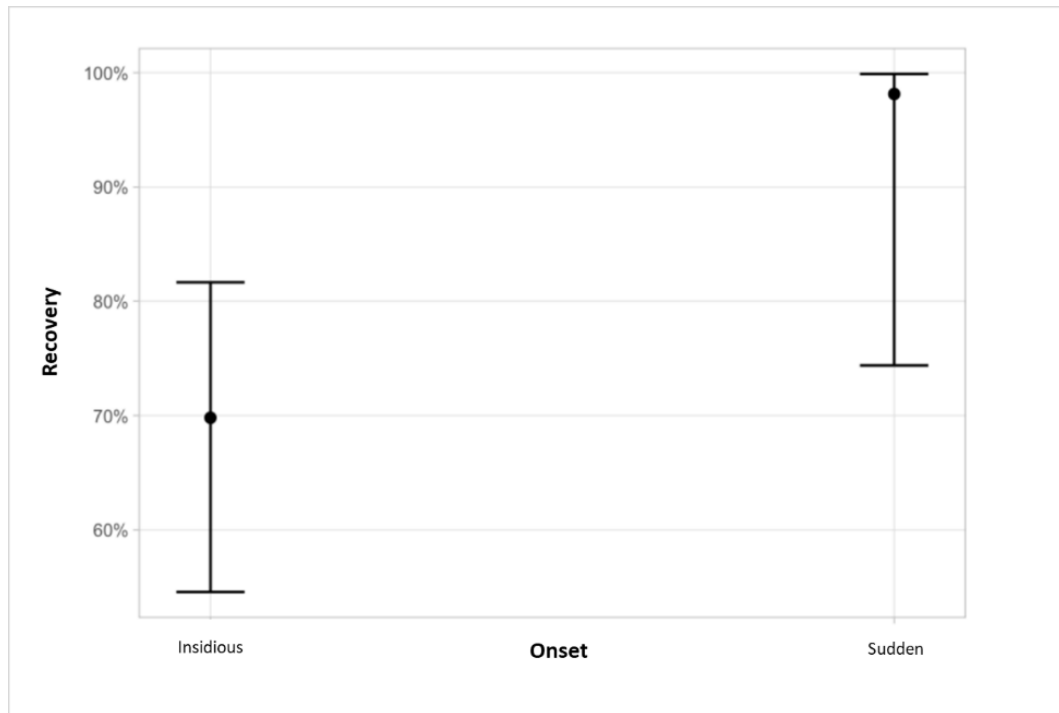


FIGURE 8

Association between the type of onset and recovery. Cats with a sudden onset of clinical signs were more likely to recover ($p = 0.037$). The y-axis shows probabilities of recovery predicted by the logistic regression. Graph displays estimated probabilities with 95% confidence intervals.

Discussion

This study describes the signalment, clinical signs, electrodiagnostic findings, course, outcome and predictors of outcome of a presumed immune-mediated PN in a large cohort of European cats. Characteristic features were the onset of clinical signs at an early age (median age 10 months), a variety of affected breeds, male predominance, an initial progressive phase that plateaued thereafter, and a remittent or remittent-relapsing course in 84.1% of the cats with overall 79.4% of the cats recovering. Relapses occurred in 35.7% of the cats.

The clinical features of our cohort paralleled previous descriptions from US cohorts: in these, mean age of onset was either described as 10.6 ± 7.9 months or ranged from 3 to 12 months (31, 35). A variety of breeds were affected in our cohort. The top breeds were British short hair (25.7%) and Domestic short hair

cats (24.3%) followed by Bengal cat (11.4%). In previous descriptions, Bengal cats (31, 32, 35) appeared to be predisposed toward development of inflammatory PN (31, 32, 35), but other breeds were also affected (33, 35). British shorthair cats have up to now rarely been associated with an increased risk for immune-mediated PN (43–47). The additional wide representation of domestic short hair cats in our cohort, could suggest a contribution of acquired factors to the inciting cause of inflammatory PN in cats and less of a genetic predisposition than previously assumed.

Possible triggers of immune-mediated events were investigated in the survey, but we were unable to identify unique precipitating factors. Only 18.2% (8/44) of the cats developed clinical signs in the 6 weeks following vaccination. Thus, in most of the cats, the onset had no apparent relationship with vaccination. Concomitant or preceding infection or inflammation of other organ systems was only described in a handful of cats in this study and comprised bilateral chronic otitis externa, mild lymphadenopathy, pyrexia, and ocular discharge among others. Thus, no obvious inciting triggers were identified in this cohort. Nonetheless, a potential contribution of infectious agents in inflammatory PN cannot be excluded as preceding subclinical signs might not be described or detected prior to referral for biopsies. Dietary-related sensory PN from phenylalanine and tyrosine deficiency were described in an experimental group of black cats (29). However, nutritional deficiencies appeared unlikely with regular feeding of high-quality commercial diets and inflammatory changes on peripheral nerve histology. Furthermore, in the history of our cats there was no evidence for exposure to neurotoxic substances such as organophosphates, salinomycin, thallium, mercury, acrylamide, and pyrethrins/pyrethroids or specific medications like vincristine (2, 4, 15–19, 48). Moreover, the course of the disease and widespread geographic origin of the cats throughout Europe would not suggest exposure to poisons either.

Results of the neurologic examination indicated a generalized neuromuscular disorder with a symmetric distribution. Common neurological signs were generalized weakness, tetraparesis and reduced withdrawal reflexes of all limbs, indicative of generalized PN in almost all cats. Less commonly, paraparesis was the presenting feature. Generalized muscle atrophy was a feature in 38.6%. Similarly, previous studies of feline PN reported also clinical signs indicative of

generalized neuromuscular disease (1, 2, 5, 31, 32, 35, 37, 39). A proportion of the cats showed additional dysfunction of cranial nerves such as facial paresis/paralysis, swallowing deficits or, dysphonia or autonomic signs like impaired micturition and defecation problems. Other studies from North America and Europe described also decreased palpebral reflex, decreased menace response, decreased gag reflex, and difficulty in prehending food in 21.6–60% (31, 33, 35, 37). Respiratory signs, including polypnea and increased vesicular lung sounds, were reported in 5.7% of the cats but none of the cats developed dreaded consequence of peripheral nerve diseases, such as respiratory paralysis.

The onset of clinical signs was insidious in up to 70% of our cohort (69.1%; 47/68), while acute onset, characteristic of acute polyradiculoneuritis, was reported in 30.9% (21/68) of cats. Interestingly, after onset, an initial progressive phase with deterioration of weakness was described in the majority (74.3%) of the cats. The median time to reach the peak/plateau of weakness was 14 days (mean 23.9 days). An acute onset of generalized neuromuscular weakness with a progressive phase <4 weeks parallels the acute onset of immune-mediated PNs in human medicine and <2 weeks in dogs with acute polyradiculoneuritis. Both, Guillain-Barré syndrome (GBS) and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) can have acute onset in humans but may differ in the subsequent clinical course (49–51). Differences in the onset of clinical signs among different cats might reflect correct observations, but discrepancies could potentially be related to different perceptions of the cats' gait and mobility by cat owners compared to dog owners and humans. Cats do not participate in regular physical activity, as would be the case for dogs, hence precise estimation of the subtle onset of reduced fitness due to neuromuscular disorders might be more challenging to define in feline patients (3). Similar to the observations in our cats, others described the onset of PN in young cats also as either acute or insidious (31, 33, 35).

Electrodiagnostic findings confirmed the presence of generalized neuromuscular dysfunction in nearly all cats. The key finding was the widespread appearance of pathological spontaneous electric activity with a generalized symmetrical distribution together with reduced MNCV. Likewise, previous studies on PN in young cats revealed abnormal spontaneous electrical

muscle activity with positive sharp waves and fibrillation potentials accompanied by reduced MNCV, increased latencies and reduced amplitudes (1, 2, 4, 5, 31, 35). Many investigators reported abnormal F-wave studies indicative of nerve root involvement, which is a common finding in acute polyradiculoneuritis in dogs or GBS in humans (49–56). In one cat normal electrodiagnostic results were reported, yet nerve pathology and denervation atrophy of the muscles was graded as moderate. Clinically, this cat showed relatively mild signs (ambulatory tetraparesis), and MNCV was only recorded from one nerve (fibular n.) In this regard it should be highlighted that in human medicine routine electrodiagnostic screening involves comprehensive testing of multiple nerves/muscles which is hardly appreciated in veterinary medicine (57, 58).

A PN with presumptive immune-mediated etiology was indicated by examination of muscle and nerve biopsies that revealed an autoreactive inflammatory neuropathy and failed to provide evidence for an infectious origin in the cats of this cohort. In particular subregion specific immune damage as in nodo-paranodopathy is a quite unequivocal feature of immune-mediated nerve disorder (36). Further support for immune-mediated PN comes from the clinical course which resembles the common PNs in people, GBS and CIDP, in many aspects, with an initial progressive phase until reaching a clinical plateaus/stable disease and subsequent remission in GBS, and chronic or acute onset with remittent-relapsing clinical course in CIDP (49, 50, 59–61). We propose that feline inflammatory PN resembles human CIDP in many aspects. Overall, unequivocal diagnosis of immune-mediated PN can be challenging. In people, diagnosis of GBS and CIDP relies on a combination of neurologic and electrodiagnostic findings (49, 50, 59, 61). Specific challenges are the diagnosis of immune-mediated disease and classification of subtypes. Guidelines in humans for the diagnosis of CIDP are a chronic-progressive course with symmetrical weakness and motor symptoms for at least 8 weeks, non-genetic background and specific electrodiagnostic abnormalities (abnormal distal latency, abnormal MNCV and abnormal F-wave latency) (61). Guidelines for diagnosis of GBS are bilateral flaccid weakness with reduced reflexes, monophasic course with acute onset, elevated protein concentration in CSF examination, specific nerve conduction studies findings (depending on subtype)

and exclusion of other causes for weakness (62). Anti-GM2 ganglioside auto-antibody may serve as biomarker and help with definition of subtypes of immune-mediated GBS and CIDP (51, 52), but at present, there are no published data available in cats and sensitivity and specificity appear yet too low for routine use.

Owners may be informed that a high proportion of patients recovers from feline inflammatory PN (79.4%; 50/63). Only 18.6% of our population did not completely recover and 7.4% died from complications or were euthanized due to their PN. Others reported that 12% of the cats were euthanized shortly after diagnosis and 36% of the cats showed only a partial recovery with residual weakness (31) or reported that 3/5 cats were lost on follow up, one cat was euthanized and one cat showed a full recovery (35). In our study cohort, cats with younger age at the time of the diagnosis were more likely to recover as well as cats with a sudden onset of clinical signs ($p < 0.05$). We hypothesize that young cats with polyneuropathy present as a homogenous group with a shared etiology, and that etiology of the polyneuropathy may be different in older cats e.g., related to different immune mechanisms. Cats without fibrillation potentials, that only showed positive sharp waves in the electrodiagnostic studies were more likely to recover ($p < 0.05$). This fact is difficult to explain considering that positive sharp waves and fibrillation potentials reflect the same underlying pathology i.e., denervation. Previous studies had pointed out that there is a discrepancy in the onset of denervation activity with positive sharp waves appearing earlier in the time course of denervation and axonal degeneration than fibrillation potentials (63). We were unable to demonstrate an influence of specific treatment protocols. In human medicine the treatment for GBS is intravenous immunoglobulin therapy or plasma exchange while corticosteroids are ineffective (48–50, 57, 58, 64, 65); on the other hand, use of corticosteroids as well as intravenous immune globulin and plasma exchange proved effective in CIDP patients (66). Most reported treatments in our cohort included glucocorticoids, non-steroidal anti-inflammatory drugs, and nutritional supplementation but clear benefits from their usage could not be identified. Likewise, Bensfield et al. failed to identify an effective treatment protocol due to the retrospective and multicentric nature of their study (31).

Inflammatory PN in young cats showed many similarities to human juvenile CIDP. A male predominance was noticed in the studied population which parallels observations in CIDP (67). The course of the disease was mostly remittent (84.1%) and relapses were a frequent feature occurring in 25 cats (35.7%). These data are in line with previous literature (31, 35). Also in CIDP the characteristic course is remittent-relapsing (59, 61). In the juvenile form of CIDP neurological motor signs predominate, whereas in the adult form sensory deficits are mostly reported (68). Further similarities with our cats are also found in the nerve conduction studies of juvenile CIDP that presents with demyelinating features on MNCV and abnormalities of the F-waves (59).

Based on these results, an inflammatory PN in young cats can be diagnosed from characteristic clinical and electrodiagnostic findings, but nerve biopsies appear still necessary for confirmation in those patients with less clear presentation. An immune-mediated cause appears most likely due to the inflammatory nature of the nerve lesions, the sudden onset or initial progressive phase followed by a plateau, electrodiagnostic findings supportive of demyelinating peripheral nerve disease, and subsequent recovery in most cases. Infectious agents were supported neither by infectious disease testing nor by examination of nerve biopsies. Retrospective multicentric studies present with some limitations and the present one is no exception. As many referral centers and many neurologists were retrospectively involved, there was no standardized way of reporting and measuring results of clinical examination comprising physical and neurological evaluations or electrodiagnostic testing. Besides, collection of data about the outcome was partially affected by missing follow up information in a second opinion referral population.

Conclusion

We described and characterized an underdiagnosed inflammatory PN with a likely immune-mediated origin in young cats across Europe. Clinical and electrodiagnostic features and the remittent-relapsing clinical course resembled juvenile CIDP in humans in many aspects. The disease in itself has a good prognosis and seems not to be directly influenced by conventional treatments.

Data availability statement

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

Ethics statement

The animal study was reviewed and approved by Ethikkommission der Tierärztlichen Fakultät Ludwig Maximilians-Universität München. Written informed consent was obtained from the owners for the participation of their animals in this study.

Author contributions

MR, AF, and JR designed and coordinated the study. NK, MR, and KM provided the data. AF, FW, MR, and KM designed the questionnaire. JR, AF, and MR wrote the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

References

1. LeCouteur RA. Update on feline neuromuscular diseases. *J Feline Med Surg.* (2003) 5:109–15. doi: 10.1016/S1098-612X(02)00125-0
2. Dickinson PJ, LeCouteur RA. Feline neuromuscular disorders. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* (2004) 34:1307–59. doi: 10.1016/j.cvsm.2004.05.012

3. Volk HA, Shihab N, Matiasek K. Neuromuscular disorders in the cat: clinical approach to weakness. *J Feline Med Surg.* (2011) 13:837–49. doi: 10.1016/j.jfms.2011.09.005
4. Chrisman C. Polyneuropathies of cats. *J Small Anim Pract.* (2000) 41:384–9. doi: 10.1111/j.1748-5827.2000.tb03228.x
5. Jeandel A, Matiasek K, Blot S. Acute idiopathic polyneuritis with spontaneous remission in an Abyssinian cat. *Can Vet J.* (2015) 56:1279–82.
6. Cuddon PA, Higgins RJ, Duncan ID, Miller SPF, Parent JM, Moser AB. Polyneuropathy in feline niemann-pick disease. *Brain.* (1989) 112:1429–43. doi: 10.1093/brain/112.6.1429
7. Jones B. Inherited hyperchylomicronaemia in the cat. *J Small Anim Pract.* (1992) 34:493–9. doi: 10.1111/j.1748-5827.1993.tb03521.x
8. Matiasek Lara A, Feliu-Pascual AL, Shelton D, De Risio Luisa MK. Axonal neuropathy with unusual clinical course in young Snowshoe cats. *J Feline Med Surg.* (2009) 11:1005–10. doi: 10.1016/j.jfms.2009.02.011
9. Moreau PM, Hugon J, Leboutet MJ, Vandevide M. Peripheral and central distal axonopathy of suspected inherited origin in Birman cats. *Acta Neuropathol.* (1991) 82:143–6. doi: 10.1007/BF00293957
10. Estrella JS, Nelson RN, Sturges BK, Vernau KM, Williams DC, Lecouteur RA, et al. Endoneurial microvascular pathology in feline diabetic neuropathy. *Microvasc Res.* (2008) 75:403–10. doi: 10.1016/j.mvr.2007.12.002
11. Diego S, Wagner S, Rusbridge C. Myelin splitting, Schwann cell injury and demyelination in feline diabetic neuropathy. *Acta Neuropathol.* (1998) 95:171–4. doi: 10.1007/s004010050783
12. Mizisin AP, Shelton GD, Burgers ML, Powell HC, Cuddon PA. Neurological complications associated with spontaneously occurring feline diabetes mellitus. *J Neuroparasitology Exp Neurol.* (2002) 61:872–84. doi: 10.1093/jnen/61.10.872
13. Schoeman JP. Feline distal aortic thromboembolism: a review of 44 cases (1990–1998). *J Feline Med Surg.* (1999) 1:221–31. doi: 10.1053/jfms.1999.0049

14. Smith SA, Tobias AH. Feline arterial thromboembolism : an update. *Vet Clin Small Anim Pract.* (2004) 34:1245–71. doi: 10.1016/j.cvsm.2004.05.006
15. Wang M, Wu Y, Culver DG, Glass JD. Pathogenesis of axonal degeneration : parallels between wallerian degeneration and vincristine neuropathy. *J Neuropathol Exp Neurol.* (2000) 59:599–606. doi: 10.1093/jnen/59.7.599
16. Cho E, Lowndes HE, Goldstein BD. Neurotoxicology of vincristine in the cat morphological study. *Arch Toxicol.*(1983) 52:83–90. doi: 10.1007/BF00354768
17. Green LS, Donoso JA, Heller-bettinger IE, Samson FE. Axonal transport disturbances in vincristine-induced peripheral neuropathy. *Ann Neurol.* (1977) 1:255–62. doi: 10.1002/ana.410010311
18. Masoud A, Sandhir R. Increased oxidative stress is associated with the development of organophosphate-induced delayed neuropathy. *Hum Exp Toxicol.* (2012) 31:1214–27. doi: 10.1177/0960327112446842
19. Jokanovic M, Stukalov P V, Kosanovic M. Organophosphate induced delayed polyneuropathy. *Ann Rev Pharmacol Toxicol.* (2004) 1:37–49. doi: 10.2174/1567203043480377
20. Knight TE, Kumar MSA. Lead toxicosis in cats—a review. *J Feline Med Surg.* (2003) 5:249–55. doi: 10.1016/S1098-612X(03)00047-0
21. van der Linde-Sipman JS, van den Ingh TSGAM, van Nes JJ, Verhagen H, Kersten JGTM, Beynen AC, et al. Salinomycin-induced polyneuropathy in cats : morphologic and epidemiologic data. *Vet Pathol.* (1999) 36:152–6. doi: 10.1354/vp.36-2-152
22. Valli G, Strada O, Pirovano C. Clinical and neurophysiologic features in paraneoplastic polyneuropathy. *Tumori J.* (1988) 74:237–41. doi: 10.1177/030089168807400221
23. Cavana P, Sammartano F, Capucchio MT, Catalano D, Valazza A FA. Peripheral neuropathy in a cat with renal lymphoma. *J Feline Med Surg.* (2009) 11:869–72. doi: 10.1016/j.jfms.2009.03.010

24. Marsh O, Destri A, Palma S Di, Mari L, Risio L De, Stabile F. Paraneoplastic ganglioradiculoneuritis in a cat with a plasma cell tumour. *J Feline Med Surg Open Rep.* (2021) 7:1–5. doi: 10.1177/20551169211003806
25. Mari L, Shelton GD, De Risio L. Distal polyneuropathy in an adult Birman cat with toxoplasmosis. *J Feline Med Surg Open Reports.* (2016) 2:1–6. doi: 10.1177/2055116916630335
26. Troxel MT. Infectious neuromuscular diseases of dogs and cats. *Top Companion Anim Med.* (2009) 24:209–20. doi: 10.1053/j.tcam.2009.06.003
27. Paulsen DB, Kern MR, Weigand CM. Mycobacterial neuritis in a cat. *J Am Vet Med Assoc.* (2000) 216:1589–91. doi: 10.2460/javma.2000.216.1589
28. Phillips TR, Prospero-Garcia O, Wheeler DW, Wagaman PC, Lerner DL, Fox HS, et al. Neurologic dysfunctions caused by a molecular clone of feline immunodeficiency virus, FIV-PPR. *J Neurovirol.* (1996) 2:388–96. doi: 10.3109/13550289609146904
29. Dickinson PJ, Anderson PJB, Williams DC, Powell HC, Shelton D, Morris JG, et al. Assessment of the neurologic effects of dietary deficiencies of phenylalanine and tyrosine in cats. *Am J Vet Res.* (2004) 65:671–80. doi: 10.2460/ajvr.2004.65.671
30. Malik R, France MP, Churcher R, McDonald B. Prednisolone responsive neuropathy in a cat. *J Small Anim Pract.* (1991) 32:529–32. doi: 10.1111/j.1748-5827.1991.tb00875.x
31. Bensfield AC, Evans J, Pesayco JP, Mizisin AP, Shelton GD. Recurrent demyelination and remyelination in 37 young Bengal cats with polyneuropathy. *J Vet Intern Med.* (2011) 25:882–9. doi: 10.1111/j.1939-1676.2011.0740.x
32. Granger N, Stalin CE, Harcourt Brown TB, Jeffery ND. Idiopathic polyradiculoneuropathy in a Bengal cat: electrophysiological findings and 1 year follow-up. *J Feline Med Surg.* (2008) 10:603–7. doi: 10.1016/j.jfms.2008.03.008
33. Gerritsen RJ, van Nes JJ, van Niel MH, van den Ingh TS, Wijnberg ID. Acute idiopathic polyneuropathy in nine cats. *Vet Q.* (1996) 18:63–5. doi: 10.1080/01652176.1996.9694618

34. Shelton GD, Hopkins AL, Ginn PE, DeLahunta A, Cummings JF, Berryman FC, et al. Adult-onset motor neurone disease in three cats. *J Am Vet Med Assoc.* (1999) 40:94–94. doi: 10.1111/j.1748-5827.1999.tb03046.x
35. Aleman M, Dickinson PJ, Williams DC, Sturges BK, Lecouteur RA, Vernau KM, et al. Electrophysiologic confirmation of heterogenous motor polyneuropathy in young cats. *J Vet Intern Med.* (2014) 28:1789–98. doi: 10.1111/jvim.12439
36. Gross S, Fischer A, Rosati M, Matiasek L, Corlazzoli D, Cappello R, et al. Nodoparanopathy, internodopathy and cleftopathy: Target-based reclassification of Guillain–Barré-like immune-mediated polyradiculoneuropathies. *Neuromuscul Disord.* (2016) 26:825–36. doi: 10.1016/j.nmd.2016.08.015
37. Henke D, Vandeveld M, Oevermann A. Polyganglioradiculoneuritis in a young cat: clinical and histopathological findings. *J Small Anim Pract.* (2009) 50:246–50. doi: 10.1111/j.1748-5827.2009.00703.x
38. Gutierrez-Quintana R, Cuesta-Garcia N, Wessmann A, Johnston P, Penderis J. Acute motor and sensory polyganglioradiculoneuritis in a cat: clinical and histopathological findings. *J Feline Med Surg.* (2015) 17:191–4. doi: 10.1177/1098612X14532090
39. Crawford KC, Dreger DL, Shelton GD, Ekenstedt KJ, Lewis MJ. Juvenile-onset motor polyneuropathy in Siberian cats. *J Vet Intern Med.* (2020) 34:2595–604. doi: 10.1111/jvim.15963
40. Hazell KLA, Child G, Chin G. Clinical characteristics and outcome after treatment of shaker dog syndrome in 90 dogs. *Aust Vet Pract.* (2011) 41:167–71.
41. Kimura J. *Electrodiagnosis in Diseases of the Nerve and Muscle: Principles and Practice.* 3rd ed. Oxford: Oxford University Press Inc. (2001).
42. Knecht CD, Redding RW, Wilson S. Characteristics of F and H waves of ulnar and tibial nerves in cats: reference values. *Am J Vet Res.* (1985) 46:977–9.
43. Godiksen MTN, Christiansen M, Pipper CB, Willesen JT, Koch J. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a cohort of British shorthair cats in Denmark. *J Vet Intern Med.* (2011) 25:866–71. doi: 10.1111/j.1939-1676.2011.0751.x

44. De Decker S, Warner AS, Volk HA. Prevalence and breed predisposition for thoracolumbar intervertebral disc disease in cats. *J Feline Med Surg.* (2017) 19:419–23. doi: 10.1177/1098612X16630358
45. O’Neill DG, Phillipps SA, Egan JR, Brodbelt D, Church DB, Volk HA. Epidemiology of recurrent seizure disorders and epilepsy in cats under primary veterinary care in the United Kingdom. *J Vet Intern Med.* (2020) 34:2582–94. doi: 10.1111/jvim.15881
46. Tenger M, Van Meervenne S, Varjonen K, Tidholm A, Rohdin C. Epilepsy in British shorthair cats in Sweden. *J Feline Med Surg.* (2021) 25:882–92. doi: 10.1177/1098612X211036795
47. Aberdein D, Munday JS, Fairley RA, Vernau W, Thompson KG. A novel and likely inherited lymphoproliferative disease in British Shorthair Kittens. *Vet Pathol.* (2015) 52:1176–82. doi: 10.1177/0300985815586224
48. Jones B. Feline neuromuscular diseases. *J Feline Med Surg.* (2001) 3:105–8. doi: 10.1053/jfms.2001.0120
49. Yuki N, Hartung H. Guillain–Barré syndrome. *N Engl J Med.* (2012) 366:2294–304. doi: 10.1056/NEJMra1114525
50. Vucic S, Kiernan MC, Cornblath DR. Guillain–Barré syndrome: an update. *J Clin Neurosci.* (2009) 16:733–41. doi: 10.1016/j.jocn.2008.08.033
51. Rupp A, Galban-Horcajo F, Bianchi E, Dondi M, Penderis J, Cappell J, et al. Anti-GM2 ganglioside antibodies are a biomarker for acute canine polyradiculoneuritis. *J Peripher Nerv Syst.* (2013) 18:75–88. doi: 10.1111/jns5.12011
52. Hughes RAC, Cornblath DR. Guillain–Barré syndrome. *Lancet.* (2005) 366:1653–66. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67665-9
53. Zaeem Z, Siddiqi ZA, Zochodne DW. Autonomic involvement in Guillain–Barré syndrome: an update. *Clin Auton Res.* (2019) 29:289–99. doi: 10.1007/s10286-018-0542-y
54. Korinthenberg R, Schessl J, Kirschner J, Mönning JS. Intravenously administered immunoglobulin in the treatment of childhood Guillain Barré

syndrome: a randomized trial. *Pediatrics*. (2005) 116:8–14. doi: 10.1542/peds.2004-1324

55. Langmuir AD, Bregman DJ, Kurland LT, Nathanson N, Victor M. An epidemiologic and clinical evaluation of guillain-barré syndrome reported in association with the administration of swine influenza vaccines. *Am J Epidemiol*. (1984) 119:841–79. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a113809

56. Martinez-Anton L, Marena M, Firestone SM, Bushell RN, Child G, Hamilton AI, et al. Investigation of the role of campylobacter infection in suspected acute polyradiculoneuritis in dogs. *J Vet Intern Med*. (2018) 32:352–60. doi: 10.1111/jvim.15030

57. England JD, Gronseth GS, Franklin G, Miller RG, Asbury AK, Carter GT, et al. Distal symmetric polyneuropathy: a definition for clinical research - Report of the American Academy of Neurology, the American Association of Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology*. (2005) 64:199–207. doi: 10.1212/01.WNL.0000149522.32823.EA

58. Van Den Bergh PYK, Piéret F. Electrodiagnostic criteria for acute and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle and Nerve*. (2004) 29:565–74. doi: 10.1002/mus.20022

59. Van Den Bergh PYK, Hadden RDM, Bouche P, Cornblath DR, Hahn A, Illa I, et al. European federation of neurological societies/peripheral nerve society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripher. *Eur J Neurol*. (2010) 17:356–63. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02930.x

60. Rajabally YA, Fowle AJ, Van den Bergh PYK. Which criteria for research in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy? An analysis of current practice. *Muscle Nerve*. (2015) 51:932-3. Doi: 10.1002/mus.24496

61. Koski CL, Baumgarten M, Magder LS, Barohn RJ, Goldstein J, Graves M, et al. Derivation and validation of diagnostic criteria for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Sci*. (2009) 277:1–8. doi: 10.1016/j.jns.2008.11.015

62. Fokke C, Van Den Berg B, Drenthen J, Walgaard C, Van Doorn PA, Jacobs BC. Diagnosis of Guillain-Barré syndrome and validation of Brighton criteria. *Brain*. (2014) 137:33–43. doi: 10.1093/brain/awt285
63. Kraft GH. Are fibrillation potentials and positive sharp waves the same? No. *Muscle Nerve*. (1996) 1996:216–20. doi: 10.1002/(SICI)1097-4598(199602)19:23.0.CO;2-S
64. Diener HC, Haupt WF, Kloss TM, Rosenow F, Philipp T, Koeppen S, et al. A preliminary, randomized, multicenter study comparing intravenous immunoglobulin, plasma exchange, and immune adsorption in Guillain Barré syndrome. *Eur Neurol*. (2001) 46:107–9. doi: 10.1159/000050777
65. Van Koningsveld R, Schmitz PIM, Van Der Meché FGA, Visser LH, Meulstee J, Van Doorn PA. Effect of methylprednisolone when added to standard treatment with intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome: randomised trial. *Lancet*. (2004) 363:192–6. doi: 10.1016/S0140-6736(03)15324-X
66. Suzuki M, Said G. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Contemp Clin Neurosci*. (2019) 2013:737–64. doi: 10.1007/978-3-030-19515-1_25
67. Blum S, McCombe PA. Genetics of Guillain-Barré syndrome (GBS) and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP): current knowledge and future directions. *J Peripher Nerv Syst*. (2014) 19:88–103. doi: 10.1111/jns5.12074
68. Köller H, Kieseier BC, Jander S, Hartung H-P. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *N Engl J Med*. (2005) 352:1343–56. doi: 10.1056/NEJMra041347

EDITED BY

Daisuke Hasegawa, Nippon Veterinary and Life Science University, Japan

REVIEWED BY

D. Colette Williams, University of California, Davis, United States

Karen Munana, North Carolina State University, United States

*CORRESPONDENCE

Marco Rosati, marco.rosati@neuropathologie.de

Received: 14 February 2022; Accepted: 20 April 2022;

Published: 17 May 2022.

CITATION

van Renen J, Fischer A, Kolb N, Wielaender F, Zablotski Y, Nessler J, Tipold A, Cappello R, Flegel T, Loderstedt S, Gnirs K, Rentmeister K, Rupp S, von Klopmann T, Steffen F, Jurina K, Del Vecchio OV, Deutschland M, König F, Gandini G, Harcourt-Brown T, Kornberg M, Bianchi E, Gagliardo T, Menchetti M, Schenk H, Tabanez J, Matiasek K and Rosati M (2022) Clinical Course and Diagnostic Findings of Biopsy Controlled Presumed Immune-Mediated Polyneuropathy in 70 European Cats. *Front. Vet. Sci.* 9:875657. doi: 10.3389/fvets.2022.875657

COPYRIGHT

© 2022 van Renen, Fischer, Kolb, Wielaender, Zablotski, Nessler, Tipold, Cappello, Flegel, Loderstedt, Gnirs, Rentmeister, Rupp, von Klopmann, Steffen, Jurina, Del Vecchio, Deutschland, König, Gandini, Harcourt-Brown, Kornberg, Bianchi, Gagliardo, Menchetti, Schenk, Tabanez, Matiasek and Rosati. This is an open-access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License \(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

IV. DISKUSSION

1. Nekrotisierende Meningoenzephalitis beim Mops

Das Ziel der Studie war, die Allelhäufigkeit der Risikovariante CFA12:2605517delC im kaninen DLA-DPB1-Gen in der europäischen Mops-Population zu erheben sowie die Assoziation mit dem klinischen Phänotyp zu evaluieren. In Kooperation mit einem veterinärmedizinischen Diagnostiklabor (Laboklin GmbH) wurde ein Fragebogen an alle Einsender eines Gentests aus Europa geschickt.

Die Ergebnisse belegen die weite Verbreitung der Risikovariante CFA12:2605517delC in der europäischen Mops-Population und belegen die Assoziation der Risikovariante im DLA Gen mit dem NME-Phänotyp beim Mops in Europa.

Ein erhöhtes Risiko für das Entstehen von mehreren immunmedierten Erkrankungen wurde bei Hunden mit bestimmten Allelen oder Kombinationen von Allelen des DLA-Klasse-II-Komplexes beschrieben, der die Gene DRB1, DQA1 und DQB1 enthält (PEDERSEN et al., 2011). Viele Forschungen beziehen sich auf die Untersuchungen bekannter und neuer Risikoloci bei Hunderassen mit der Neigung zu einer Meningoenzephalitis unbekannter Ursache. Corneveaux et al. wies erstmals die Assoziation der CFA12:2605517delC-Variante auf dem DLA-DPB1-Gen mit der nekrotisierenden Meningoenzephalitis beim Mops nach (CORNEVEAUX et al., 2012). Neben dieser Variante wurden weitere Risikoloci beim Mops und anderen Hunderassen, die dazu neigen, an nekrotisierender Meningoenzephalitis zu erkranken, beschrieben. Ein Risikolocus wurde auf Chromosom 12 innerhalb des kaninen DLA Haupthistokompatibilitäts-II-Komplexes (major histocompatibility II complex, MHC II) beim Mops beschrieben (GREER et al., 2009; PEDERSEN et al., 2011; SAFRA et al., 2011), ein weiterer auf Chromosom 15 beim Mops und Chromosom 4 beim Malteser (OSHIMA et al., 2023; SCHRAUWEN et al., 2014). Auch beim Chihuahua wurde eine Assoziation zu Entwicklung einer nekrotisierenden Meningoenzephalitis und DLA-Klasse-II-Genen beschrieben (OSHIMA et al., 2023). Ein Zusammenhang zwischen den MHC-Klasse-II-Proteinen und einer Krankheitsentwicklung ist auch beim Menschen mit Multipler Sklerose bekannt (LINCOLN et al., 2005; MARTIN et al., 2021). In der Literatur

wird zudem darauf hingewiesen, dass Gentests für das genetische Risiko eine NME zu entwickeln keinesfalls als diagnostische Tests verwendet werden sollten. Nicht alle homozygoten Hunde sind aktuell an NME erkrankt oder werden im Laufe ihres Lebens an einer NME erkranken und das Fehlen der Risikoallele schließt die Entstehung einer NME nicht aus, da auch heterozygote Hunde oder Hunde, die kein erhöhtes genetisches Risiko haben, an einer NME erkranken können (PEDERSEN et al., 2011).

Es wurde eine große Population von Hunden aus vielen europäischen Ländern auf die CFA12:2605517 delC-Variante untersucht (61135 Möpfe). Es fand sich mit 25,7 % eine sehr hohe Allelfrequenz der Genvariante. 7,4 % der Hunde hatten ein homozygotes Gentestergebnis. Zusammen mit der Assoziation des NME-Phänotyps stellt dies ein großes Problem für die Zuchtpopulation dar. Verantwortungsvolle Züchter sollten daher vor jeder Deckung einen Gentest der Elterntiere durchführen, um die Paarung von homozygoten Nachkommen zu vermeiden. Auf der anderen Seite muss aber auch die genetische Vielfalt der Population erhalten bleiben. Eine Auszuchtung der Genvariante ist daher nicht empfehlenswert; hierdurch können zwar homozygote Nachkommen sicherlich vermieden werden, allerdings können andere schädliche rezessive Gene weiter verbreitet werden (BELL, 2010).

Von den auf die CFA12:2605517delC Variante getesteten Hunden, wurden 203 vollständig ausgefüllte Fragebögen zurückgesendet. 19 Hunde (9,4 %) waren homozygot für die Risikovariante, zeigten aber zum Zeitpunkt der Studie noch keine Symptome einer NME. Von diesen Hunden waren zehn noch unter sechs Jahre alt, haben also weiterhin das Risiko eine NME zu entwickeln. Kürzlich wurde auch ein subklinischer Phänotyp von NME beschrieben, bei Hunden, die milde Auffälligkeiten in der neurologischen Untersuchung und weiterführenden Diagnostik hatten, für die Besitzer jedoch keine Anzeichen einer Erkrankung zeigten (WINDSOR et al., 2022). Bei den Hunden der vorliegenden Studie wurden die Daten nur mit Fragebögen erhoben und keine neurologische Untersuchung oder weiterführende Diagnostik durchgeführt, weshalb es nicht ausgeschlossen werden kann, dass von den 19 Hunden manche subklinisch an NME erkrankt sind. Es erscheint daher sehr wichtig, Hunde mit homozygotem Risiko-Gentest über eine längere Zeit zu verfolgen mit wiederholten neurologischen Untersuchungen und

ggf. auch weiterer Diagnostik, um bessere Aussagen über den Langzeitverlauf dieser Hunde treffen zu können (WINDSOR et al., 2022, 2021).

Die Hunde der Fragebogenkohorte wurden anhand der neurologischen Symptomatik, der Befunde der weiteren Diagnostik sowie des Krankheitsverlaufs in verschiedene diagnostische Gruppen eingeteilt.

In der ersten Gruppe waren Hunde mit dem NME-Phänotyp. Die Gruppe umfasst acht Möpse. Das mediane Alter beim Auftreten der ersten neurologischen Symptome war ein Jahr (<1 Jahr bis sechs Jahre). Auch in früheren Studien ist dieses Alter beschrieben (CARDY & CORNELIS, 2018; COATES & JEFFERY, 2014; GRANGER et al., 2010; VON PRAUN et al., 2006). In vorangegangenen Studien scheinen weibliche Hunde häufiger betroffen zu sein (COATES & JEFFERY, 2014; VON PRAUN et al., 2006). In der vorliegenden Studie waren hingegen 62,5 % der betroffenen Hunde männlich. Aufgrund der geringen Anzahl, mit nur acht Hunden, kann hieraus aber keine Schlussfolgerung gezogen werden. Die klassischen Symptome einer NME sind Großhirnsymptome bei 77 % der betroffenen Hunde; 14 % zeigen multifokale und 9 % Hirnstamm-Symptome (GRANGER et al., 2010). Die häufigsten neurologischen Symptome sind epileptische Anfälle, zentrale Blindheit, Kreislaufen und Kopfpresen (COATES & JEFFERY, 2014). Auch die Hunde in der Studie zeigten vorwiegend Großhirnsymptome mit Krampfanfällen, Sehstörungen, Blindheit und ziellosem Laufen. Das Gentest-Ergebnis war in 75 % der Hunde homozygot für die CFA12-Risikovariante. Die Ergebnisse zeigten, dass Hunde mit einem klinischen NME-Phänotyp signifikant häufiger homozygot für die NME-Risikovariante auf CFA12 waren als Hunde ≥ 6 Jahre ohne neurologische Symptome ($p = 0,008$). Typische MRT-Läsionen bei einer NME sind multifokale, asymmetrische, zerebrale T2W- und FLAIR-hyperintense und T1W-hypointense Signalveränderungen, die die kortikale graue und subkortikale weiße Substanz betreffen. Die Läsionen zeigen eine starke Kontrastmittelanreicherung; zusätzlich findet sich meist eine Mittellinienverschiebung, ein Masseneffekt sowie Hinweise auf einen erhöhten Gehirndruck (CARDY & CORNELIS, 2018; COATES & JEFFERY, 2014). Im Liquor findet sich meist eine lymphomonozytäre Pleozytose und ein erhöhter Proteingehalt (COATES & JEFFERY, 2014; GRANGER et al., 2010). Bei Hunden mit einer NME kann allerdings bei einem erhöhten Gehirndruck eine Punktion des Liquor cerebrospinalis nicht möglich sein oder deren Durchführung nur mit großen

Risiken für das Tier verbunden sein, was eine genaue Diagnosestellung im Einzelfall verkomplizieren kann. Bei einem Hund in der Studie wurde nur eine CT-Untersuchung des Gehirns durchgeführt, welche nicht die bildgebende Diagnostik der Wahl ist bei Hunden mit Verdacht auf Meningoenzephalitis (COATES & JEFFERY, 2014); bei diesem Hund fanden sich Anzeichen für einen Masseneffekt, eine Mittellinienverschiebung und eine diffuse Kontrastmittelanreicherung des Großhirns. Vier der Studiehunde hatten in der MRT-Untersuchung multiple T2W- und FLAIR-hyperintense Signalveränderungen im Großhirn, fünf Hunden eine parenchymatöse Kontrastmittelanreicherung und wiederum vier Hunden eine Mittellinienverschiebung. Die Analyse des Liquor cerebrospinalis ergab bei drei Hunden eine erhöhte Proteinkonzentration, bei vier Hunden eine mononukleäre Pleozytose und bei einem Hund einen normalen Befund. Trotz der Feststellung, dass die Untersuchung des Liquor cerebrospinalis sensitiver als die MRT-Untersuchung bezüglich der Diagnose von entzündlichen Prozessen im Gehirn ist (COATES & JEFFERY, 2014), sind in der Literatur auch unauffällige Befunde des Liquor cerebrospinalis bei einer Meningoenzephalitis unbekannter Ursache beschrieben, bei bis zu 12,5 % der Fälle (GRANGER et al., 2010). Bei einem Hund in der NME-Gruppe wurde keine weiterführende Diagnostik durchgeführt. Der Hund zeigte hochgradige neurologische Auffälligkeiten und ist innerhalb kürzester Zeit verstorben, weshalb auch hier eine NME als Ursache sehr naheliegt. Es gibt viele verschiedene Therapiemöglichkeiten einer Meningoenzephalitis unbekannter Ursache; die meisten bestehen aus einer Kombination von Prednisolon mit einem weiteren Immunsuppressivum. Fünf der acht Hunde in der vorliegenden Studie wurden mit Prednisolon und ein Hund mit einer Kombination aus Prednisolon und Lomustin behandelt, wobei die Dosierungen nicht angegeben wurden. Keiner der Hunde mit Verdacht auf NME war zum Zeitpunkt der Fragebogenstudie noch am Leben, was die Verdachtsdiagnose NME unterstützt, da die meisten erkrankten Hunde eine schlechte Prognose haben. Bei keinem der acht Hunde wurde eine post mortem pathologische Untersuchung durchgeführt und somit konnte auch bei keinem eine NME eindeutig bestätigt werden. Von den Hunden könnte auch ein Teil an einer intrakraniellen Neoplasie (wie einem Gliom oder Lymphom) oder anderen entzündlichen Gehirnerkrankungen anstatt an einer Meningoenzephalitis unbekannter Ursache erkrankt gewesen sein, allerdings ist das in dieser Altersgruppe ungewöhnlich (CUNLIFFE et al., 2009; LAKE et al., 2018).

In der zweiten Gruppe waren Hunde mit Verdacht auf eine idiopathische Epilepsie. Im Gegensatz zu vielen anderen Rassen gelten Möpfe bisher nicht als eine prädisponierte Rasse für eine idiopathische Epilepsie (BERENDT et al., 2015). Bei einem jungen Mops mit epileptischen Anfällen ist immer die Differenzialdiagnose, dass es sich um eine NME handeln kann, präsent. Eine idiopathische Epilepsie würde allerdings in der gleichen Altersgruppe erstmals auftreten. Da der weitere Verlauf einer NME möglicherweise mit einer schnellen und dramatischen neurologischen Verschlechterung einhergehen kann, bedingt durch die zugrundeliegende entzündliche Gehirnerkrankung sollte jeder Mops (auch mit unauffälliger interiktaler neurologischer Untersuchung mit epileptischen Anfällen) zeitnah weitere Diagnostik bekommen. Bei sechs Hunden in dieser Studie bestand der Verdacht auf eine idiopathische Epilepsie. Von diesen Hunden hatten jedoch nur zwei Hunde weitere Diagnostik in Form von einer MRT-Untersuchung; die MRT-Studien lagen nicht zur Durchsicht vor, weswegen auch hier kleinere auffällige Befunde nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden können, die auf eine mögliche milde Form der NME hindeuten könnten (WINDSOR et al., 2022). Das typische Alter bei Beginn einer idiopathischen Epilepsie liegt zwischen sechs Monaten und sechs Jahren (DE RISIO et al., 2015). Auch in dieser Studie lag das mediane Alter beim ersten Anfall bei 2,5 Jahren. Die Tatsache, dass alle Hunde mit Verdacht auf IE eine lange Überlebenszeit hatten ohne Progression und ohne Entwicklung weiterer neurologischer Symptome, entspricht dem Verlauf einer idiopathischen Epilepsie bei diesen Hunden. Keiner der Hunde mit Verdacht auf idiopathische Epilepsie hatte einen homozygoten Risiko-Genetest, fünf der Hunde allerdings einen heterozygoten.

Die Verdachtsdiagnose Meningoenzephalitis unbekannter Ursache kann nur auf der Grundlage des Signalements, der neurologischen Symptome, der MRT-Befunde und der Analyse des Liquor cerebrospinalis zusammen mit dem Ausschluss anderer infektiöser Ursachen für Meningitis/Meningoenzephalitis gestellt werden (COATES & JEFFERY, 2014; CORNELIS et al., 2017b, 2016b; GRANGER et al., 2010). Eine sichere Diagnose der Meningoenzephalitis unbekannter Ursache würde eine histopathologische Untersuchung des betroffenen Gewebes erfordern (COATES & JEFFERY, 2014; GRANGER et al., 2010). Die Ursache einer Meningoenzephalitis unbekannter Ursache ist weiterhin nicht bekannt; aufgrund der positiven Auswirkung einer immunsuppressiven Behandlung wird allerdings

vermutet, dass eine Dysregulation des Immunsystems und eine Autoimmunerkrankung dafür verantwortlich sind (TALARICO & SCHATZBERG, 2010; UCHIDA et al., 2016).

Derzeit werden standardisierte MRT-Protokolle zur Diagnose einer Meningoenzephalitis unbekannter Ursache verwendet. Spezielle bildgebende Verfahren wie die Positronen-Emissions-Tomografie, die insbesondere zur Erkennung von Nekrose- und Kavitationsbereichen bei NME sowie von frühen Läsionen geeignet ist, die im MRT möglicherweise nicht zu erkennen sind, bieten vielversprechende Zukunftsaussichten (ANDERSEN-RANBERG et al., 2021; EOM et al., 2008; KANG et al., 2010). Ein weiteres bildgebendes Verfahren, das sich vor allem zur Abgrenzung zwischen entzündlichen und neoplastischen Läsionen eignet, ist die Protonenmagnetresonanzspektroskopie (ANDERSEN-RANBERG et al., 2021; CARDY & CORNELIS, 2018; CARRERA et al., 2016).

Aktuelle Forschungsansätze fokussieren sich auch auf potenzielle Biomarker und die Mechanismen und Auslöser für die Krankheitsentwicklung unter Berücksichtigung der Parallelen zu Multipler Sklerose oder Autoimmunenkephalitis beim Menschen (ANDERSEN-RANBERG et al., 2021; GUO et al., 2024; PRÜMMER et al., 2023). Es gibt umfangreiche Untersuchungen zu potenziellen pathologischen Merkmalen und möglichen Biomarkern, die am Mechanismus der Krankheitsentwicklung beteiligt sind (ANDERSEN-RANBERG et al., 2021). Es wurde auch versucht, verschiedene Infektionserreger, Umweltfaktoren und genetische Faktoren als mögliche Krankheitsauslöser zu identifizieren, aber bisher konnte kein Auslöser gefunden werden (ANDERSEN-RANBERG et al., 2021; CALLANAN et al., 2002; DALY et al., 2006; GREER et al., 2009; HOON-HANKS et al., 2017).

Einige Autoren haben Untersuchungen zu „glial fibrillary acidic protein“ (GFAP) und GFAP-Autoantikörpern bei Hunden mit einer Meningoenzephalitis unbekannter Ursache durchgeführt. GFAP ist als Marker für die Aktivität von Astrozyten nach einer ZNS-Verletzung, Stress oder Funktionsstörung bekannt (ZHANG et al., 2017). Miyake et al. berichteten, dass die Messung von GFAP im Serum möglicherweise als spezifischer Marker für NME bei Mops-Hunden dienen könnte; nur bei Möpsen, die von NME betroffen waren, war die Serum-GFAP-Konzentration erhöht, bei anderen Rassen mit NME hingegen nicht (MIYAKE et al., 2013). GFAP und GFAP-Autoantikörper im Liquor cerebrospinalis zeigten sich

auch als möglicher Biomarker für NME bei Mops (MATSUKI et al., 2004; SHIBUYA et al., 2007; TODA et al., 2007). Die Messung im Liquor cerebrospinalis zeigte eine relativ hohe Sensitivität mit 91 % und Spezifität mit 73 % für die Diagnose von NME (MATSUKI et al., 2004; TODA et al., 2007). In weiteren Untersuchungen von anderen Autoren waren in Liquorproben jedoch anti-GFAP-Autoantikörper sowohl bei gesunden Hunden als auch bei Hunden mit Meningoenzephalitis vorhanden (SHIBUYA et al., 2007). Ob GFAP-Autoantikörper tatsächlich bei der Entwicklung von NME eine Rolle spielen, ist noch unklar, aber sie könnten als nützlicher diagnostischer Marker dienen (ANDERSEN-RANBERG et al., 2021). Auch bei der Myelopathie der Möpfe wurden erhöhte GFAP-Konzentrationen im Liquor cerebrospinalis sowie GFAP-Autoantikörper beschrieben (ROHDIN et al., 2024).

Ein weiterer möglicherweise nützlicher Biomarker zur Unterscheidung der verschiedenen pathologischen Subtypen der Meningoenzephalitis unbekannter Ursache könnte die mRNA- und Proteinexpression von Zytokinen und Chemokinen im Hirngewebe sein. Eine deutlich höhere Expression von IFN- γ in NME-Läsionen als in GME/NLE-Läsionen sowie eine erhöhte IL-17-Expression in GME-Läsionen wurden beschrieben (ANDERSEN-RANBERG et al., 2021; PARK et al., 2013).

Auch in der Humanmedizin spielen autoimmune neurologische Erkrankungen eine immer größere Rolle; neuronale Autoantikörper wurden als Biomarker bei mehreren autoimmunen Enzephalitiden identifiziert. Die genauen Mechanismen sind aber weiterhin nicht bekannt. Auch hier sprechen Untersuchungsdaten für eine genetische Veranlagung; Risikovarianten im humane leucocyte antigen (HLA) sind hierbei die am häufigsten berichteten genetischen Faktoren (CASTRILLO et al., 2020; CHANG et al., 2020). Seit mehreren Jahrzehnten ist eine starke Assoziation zwischen der HLA-Region und der Entwicklung von Autoimmunerkrankungen beim Menschen bekannt (BODIS et al., 2018; GOUGH & SIMMONDS, 2007).

Gegenwärtig geht der Trend dahin, sich weniger auf die pathologischen Unterschiede zwischen GME, NME und NLE zu konzentrieren, sondern diese gemeinsam als Subtypen einer autoimmunen Meningoenzephalitis mit überlappenden Phänotypen und Parallelen zur Multiplen Sklerose zu betrachten. Eine aktuelle Frage ist die Untersuchung von Biomarkern (klinische Scores, bildgebende Befunde, Serum-Biomarker) für die Vorhersage des klinischen Verlaufs (GONÇALVES et al., 2023, 2024a; WINDSOR et al., 2022).

Eine englische Forschungsgruppe entwickelte kürzlich einen „neurodisability scale“ (NDS), welcher ein gutes klinisches Maß zur objektiven Beurteilung des Schweregrades der neurologischen Symptome bei Patienten mit einer Meningoenzephalitis unbekannter Ursache darstellt. Die Skala umfasst sieben Kategorien (Steh- und Gehfähigkeit, Großhirn-, Kleinhirn-, Hirnstammfunktion, Sehfähigkeit, Haltungs- und Stellreaktionsdefizite sowie epileptische Anfälle). Je nach Schwere der Befunde in den einzelnen Kategorien werden null bis drei Punkte vergeben, was zu einer Gesamtpunktzahl zwischen null und 21 führt. Je höher die Gesamtpunktzahl ist, desto schwerer sind die neurologischen Ausfälle. Der Score wurde bisher noch nicht an einer größeren Population von Hunden mit Meningoenzephalitis unbekannter Ursache mit Langzeitverlauf evaluiert, bietet aber hierfür durchaus vielversprechende Perspektiven (GONÇALVES et al., 2023). In einer Folgestudie wurden von den Autoren retrospektiv die klinischen Daten von 447 Hunden mit einer Meningoenzephalitis unbekannter Ursache ausgewertet. Es zeigte sich, dass die Rasse Mops, das Auftreten von epileptischen Anfällen oder Paresen sowie eine hohe Gesamtpunktzahl bei dem NDS negativ mit dem Überleben von sechs Monaten verbunden war. Höhere NDS-Punkte führten zu persistierenden neurologischen Ausfällen. Hunde mit weiter bestehenden neurologischen Symptomen sechs Monate nach der Diagnosestellung, Hunde mit höheren NDS-Werten sowie Hunde mit bereits länger bestehenden neurologischen Symptomen hatten häufiger Rückfälle (GONÇALVES et al., 2024b).

In früheren Arbeiten wurden bestimmte Anzeichen eines erhöhten Gehirndrucks, wie der Verlust der cerebralen Sulci oder eine Foramen magnum-Herniation, mit einer schlechteren Prognose in Verbindung gebracht. Höhere Risiken für einen Rückfall hatten Hunde mit ausgeprägter Kontrastmittelanreicherung in der MRT-Untersuchung, Hunde, bei denen nach drei Monaten weiterhin Veränderungen im Liquor cerebrospinalis zu sehen waren, sowie Hunde, bei denen die Therapie gestoppt wurde, trotz weiterhin bestehender MRT-Veränderungen. Hunde, die drei Monate nach Diagnosestellung noch lebten, sowie Hunde mit weniger stark ausgeprägten T2W-hyperintensiven Läsionen im MRT haben eine bessere Prognose (GONÇALVES et al., 2024a; LOWRIE et al., 2013).

Wichtig ist zu beachten, dass der Gentest nicht als diagnostischer Test eingesetzt werden darf und nicht eine genaue Aufarbeitung der neurologischen Erkrankung ersetzt. Da die Erkrankung eine sehr geringe Prävalenz hat, ist das Risiko, einen

falsch positiven Test zu erhalten sehr hoch (sehr niedriger positiver prädiktiver Wert). Der Test kann aber gezielt in der Zucht eingesetzt werden, um die Verbreitung der Risikovariante in der europäischen Mopspopulation einzudämmen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass die Risikovariante CFA12:2605517delC in der europäischen Mops-Hundepopulation weit verbreitet ist und Möpse mit einem NME-Phänotyp häufig homozygot für die getestete CFA12-Risikovariante sind. In der europäischen Mopspopulation betrug die Allelprävalenz 25,7 %, wobei 7,4 % die Risikovariante auf beiden Allelen aufwiesen und somit homozygot für die Risikovariante waren und ein hohes Risiko, an einer NME zu erkranken, aufwiesen. 36,7 % waren heterozygot. Diese Daten belegen die klinische Relevanz der Risikovariante und eröffnen Möglichkeiten für künftige longitudinale Studien an gefährdeten Möpsen und für die Hundezucht durch Testung der Elterntiere vor einer Paarung, um die Zucht von Nachkommen mit einem hohen Risiko für NME zu vermeiden.

2. Immunmedierte Polyneuropathie bei jungen Katzen

Das Hauptziel der Studie war es, die idiopathische Polyneuropathie bei jungen Katzen an einer großen Fallzahl betroffener Katzen zu beschreiben und somit bessere Einblicke in den Verlauf und die Prognose dieser Erkrankung geben zu können. Die Einsender von Muskel- und Nerv-Biopsien zwischen 2011 und 2019, bei denen auf der Basis der histopathologischen Befunde und dem Ausschluss von Infektionskrankheiten eine immunmedierte Polyneuropathie diagnostiziert wurde, wurden kontaktiert und gebeten einen Fragebogen über die Symptome, den Verlauf und die Therapie auszufüllen.

Zum Zeitpunkt der Durchführung der Umfrage gab es nur wenige publizierte Berichte über die idiopathische Polyneuropathie der Katze und die meisten davon mit nur einer geringen Anzahl an Katzen. Mithilfe des Fragebogens wurden das Signalement, die klinischen Symptome zum Zeitpunkt der Biopsieentnahme, die elektrodiagnostischen Befunde, der Kurzzeit- und Langzeitkrankheitsverlauf sowie mögliche Prädiktoren in Hinblick auf den Krankheitsverlauf bei 70 Katzen mit histologisch bestätigter immunmedierte Polyneuropathie erfasst. Die 70 Katzen stammten aus verschiedenen europäischen Ländern.

Das typische Erkrankungsalter einer immunmedierte Polyneuropathie wurde in früheren Studien zwischen drei und zwölf Monaten angegeben, wobei die Erkrankten durchschnittlich zehn Monate alt waren (ALEMAN et al., 2014; BENFIELD et al., 2011). Auch in der vorliegenden Studie traten erste Symptome im jungen Alter (Median zehn Monate) auf. Laut früheren Studien schienen Bengalkatzen prädisponiert zu sein für eine idiopathische Polyneuropathie (BENFIELD et al., 2011; GRANGER et al., 2008), weshalb diese auch unter dem Namen „Bengalen-Polyneuropathie“ bekannt wurde (VOLK et al., 2011). Jedoch wurden in der Folge auch ähnliche Berichte von Erkrankungen einer Vielzahl an Katzen von anderen Rassen und auch europäische Kurzhaarkatzen beschrieben (ALEMAN et al., 2014; GERRITSEN et al., 1996). Auch in der vorliegenden Studie waren Katzen vieler verschiedener Rassen erkrankt, wobei die häufigsten Rassen britisch Kurzhaarkatzen (25,7 %), europäische Kurzhaarkatzen (24,3 %), sowie Bengalkatzen (11,4 %) waren. Die Tatsache, dass in dieser Kohorte zusätzlich viele europäische Kurzhaarkatzen vertreten waren, könnte darauf hindeuten, dass Umweltfaktoren zur Entstehung der Polyneuropathie bei Katzen beitragen und weniger als bisher angenommen eine genetische Prädisposition vorliegt. In einer kürzlich veröffentlichten Fallserie aus Frankreich wurde ebenfalls das Signalement sowie die Befunde der Elektrodiagnostik bei 55 Katzen mit immunmediierter Polyneuropathie beschrieben. Auch hier konnte ein medianes Alter von zehn Monaten bei Vorstellung erfasst werden und Mischlingskatzen waren am häufigsten betroffen (32,7 %). Häufig betroffene Katzenrassen waren die Birmakatze (16,4 %), die Bengalkatze (12,7 %), Maine-Coon (9 %), Perser (7,3 %) sowie die britisch Kurzhaarkatze (5,5 %) (VAN CAENEGEM et al., 2023).

Von Crawford et al. wurden eine Familie sibirischer Waldkatzen beschrieben mit sehr ähnlichen Befunden wie die Katzen der vorliegenden Studie. Vier eng miteinander verwandte Katzen zeigten im Alter von vier bis zehn Monaten eine neuromuskuläre Schwäche, die sich nach ein bis vier Wochen besserte. Jede Katze hatte mehrere Episoden der Schwäche. Bei einer Katze wurde weiterführende Diagnostik durchgeführt. In der elektrodiagnostischen Untersuchung zeigte sich spontane elektrische Muskelaktivität, ein amplitudenreduziertes Muskelsummenaktionspotential nach Stimulation des peripheren Nervs sowie temporale Dispersion. In der Nervenbiopsie fanden sich endoneurales und perineurales Ödem und eine leichte mononukleäre Zellinfiltration. Auch hierbei

könnte es sich um eine immunmedierte Polyneuropathie handeln, mit einer genetischen Veranlagung (CRAWFORD et al., 2020).

Als mögliche Auslöser der immunmedierten Polyneuropathie werden in der Literatur verschiedene Faktoren diskutiert, wie vorangegangene Infektionen, Impfungen, Toxine oder besondere stressige Ereignisse (LECOUTEUR, 2003; VOLK et al., 2011). Bisher wurde jedoch kein Trigger-Faktor identifiziert und auch in der vorliegenden Untersuchung konnte kein zeitlicher Zusammenhang zu vorausgegangenen Infektionen, Impfungen oder Toxinen identifiziert werden. Nur einige wenige Katzen in der Studie wurden in den sechs Wochen vor Beginn der Symptome geimpft oder berichteten von vorausgegangenen Infektionen. Es wurde kein Kontakt zu neurotoxischen Substanzen berichtet. Auch der Krankheitsverlauf und die weite geografische Verbreitung der Katzen in Europa lassen nicht auf eine Giftexposition schließen. Die Angaben im Fragebogen stammten meist nicht von den Tierbesitzern oder dem Haustierarzt, sondern dem Tierarzt, der die weitere Diagnostik durchgeführt hat. Daher kann es sein, dass nicht alle Angaben vollständig sind und manche Informationen nicht weitergegeben wurden.

Die Befunde der neurologischen Untersuchung wiesen bei allen Katzen auf eine generalisierte symmetrische neuromuskuläre Erkrankung hin. Die häufigsten neurologischen Befunde, die berichtet wurden, waren eine generalisierte Schwäche, eine Tetraparese und verminderte Flexorreflexe aller Gliedmaßen. Wenige Katzen zeigten eine Paraparese mit reduzierten spinalen Reflexen an den Hintergliedmaßen. Dies entspricht den Symptomen von Katzen mit immunmediierter oder idiopathischer Polyneuropathie aus früheren Studien, die ebenfalls Hinweise auf eine generalisierte Erkrankung des unteren motorischen Neurons in der neurologischen Untersuchung aufwiesen (ALEMAN et al., 2014; BENFIELD et al., 2011; VAN CAENEGEM et al., 2023). Zusätzlich können auch Ausfälle von Gehirnnerven auftreten in 11-60 % (ALEMAN et al., 2014; BENFIELD et al., 2011; GERRITSEN et al., 1996; HENKE et al., 2009; VAN CAENEGEM et al., 2023). Weitere Symptome bei den Katzen der vorliegenden Untersuchung waren Gesichtslähmung (Fazialisparese), Schluckstörungen oder Dysphonie oder autonome Anzeichen wie Miktions- und Defäkationsstörungen. Eine generalisierte Muskelatrophie wurde bei 38,6 % berichtet. Eine schwere Komplikation einer generalisierten neuromuskulären Schwäche ist, dass auch die Innervation des Diaphragma und der Interkostalmuskulatur betroffen sein kann und

sich hierdurch eine Atemlähmung als Komplikation entwickeln kann; dies ist aber bisher nur beim Hund und nicht bei der idiopathischen Polyneuropathie der Katze beschrieben worden und auch in der vorliegenden Studie nicht aufgetreten (CZERWIK et al., 2023; RUTTER et al., 2011).

Klassischerweise weist sich eine akute Polyneuritis durch einen plötzlichen Beginn aus. Die Katzen der vorliegenden Studie zeigten hingegen zum Großteil einen schleichenden Beginn, wobei 74,3 % eine initiale progressive Phase berichteten. Die mediane Zeit bis zum Erreichen eines Plateaus, in dem die Schwäche maximal ausgeprägt war, betrug 14 Tage. Einschränkend ist hier anzumerken, dass es gerade bei Katzen, im Gegensatz zum Hund, schwieriger fällt, den genauen Verlauf zu beschreiben.

Bei der elektrodiagnostischen Untersuchung sind die typischen Befunde einer Polyneuropathie eine abnormale spontane elektrische Aktivität mit positiven scharfen Wellen und Fibrillationspotenzialen, eine reduzierte motorische Nervenleitgeschwindigkeit (mNLG), erhöhte Latenzen und reduzierte Amplituden (BENSFIELD et al., 2011; CHRISMAN, 2000; DICKINSON & LECOUTEUR, 2004; JEANDEL et al., 2015; LECOUTEUR, 2003; VAN CAENEGEM et al., 2023). Nur eine Katze der Studienpopulation hatte unauffällige Befunde in der Elektrodiagnostik; histologisch konnte eine Polyneuropathie allerdings auch bei dieser Katze nachgewiesen werden. Die restlichen Katzen wiesen die oben genannten charakteristischen Befunde, am häufigsten spontane elektrische Aktivität sowie eine reduzierte Leitgeschwindigkeit der motorischen Nerven, in verschieden starken Ausprägungen auf.

Alle Katzen, die in der vorliegenden Studie eingeschlossen wurden, hatten einen histologischen Untersuchungsbefund von Nerven-Biopsien vorliegen, der auf eine autoreaktive entzündliche Neuropathie hinwies, ohne Hinweise auf eine infektiöse Ätiologie in der Routineuntersuchung. Dies wies auf eine mögliche immunmedierte Polyneuropathie hin (KOLB et al., 2022). Ein weiterer Hinweis auf eine mögliche immunvermittelte Erkrankung war der klinische Verlauf, der in vielerlei Hinsicht den häufigsten Polyneuropathien beim Menschen, dem Guillain-Barré-Syndrom und der chronisch entzündlichen demyelinisierenden Polyradikuloneuropathie ähnelt, mit einer anfänglichen progressiven Phase bis zum Erreichen eines klinischen Plateaus und anschließender Remission beim Guillain-Barré-Syndrom und einem chronischen oder akuten Beginn mit remittierend-

rezidivierendem klinischen Verlauf bei der chronisch entzündlichen demyelinisierenden Polyradikuloneuropathie (HUGHES & CORNBLATH, 2005; KOSKI et al., 2009; RAJABALLY et al., 2015; VAN DEN BERGH et al., 2010; VUCIC et al., 2009; YUKI & HARTUNG, 2012). Die idiopathische Polyneuropathie bei Katzen ähnelt vor allem der chronisch entzündlichen demyelinisierenden Polyradikuloneuropathie beim Menschen in vielen Aspekten. In der vorliegenden Population wurde mit 64,3 % eine männliche Prädisposition beobachtet; dies wurde auch bei der humanen entzündlichen demyelinisierenden Polyradikuloneuropathie beschrieben (BLUM & MCCOMBE, 2014). Bei der entzündlichen demyelinisierenden Polyradikuloneuropathie gibt es zwei verschiedene Subtypen: die juvenile sowie die adulte. Bei der juvenilen Form treten vorwiegend motorische Ausfälle auf, mit demyelinisierenden Merkmalen in der Elektrodiagnostik, wie auch bei den jungen Katzen in der vorliegenden Studie, bei der adulten Form meist sensorische (KÖLLER et al., 2010). Auch der remittierend-rezidivierende Verlauf ist ein charakteristisches Kriterium (KOSKI et al., 2009; VAN DEN BERGH et al., 2010). Von den Katzen in der vorliegenden Studie zeigten 84,1 % einen remittierenden Verlauf und Rezidive traten bei 35,7 % auf; dies konnte auch in früheren Fallserien aus anderen geografischen Gebieten beobachtet werden (ALEMAN et al., 2014; BENSFIELD et al., 2011; VAN CAENEGEM et al., 2023).

Das Guillain-Barré-Syndrom weist hingegen mehr Parallelen zu der akuten Polyradikuloneuritis des Hundes auf. Sowohl klinisch als auch histologisch weisen die beiden Erkrankungen viele Ähnlichkeiten auf. Bei der akuten Polyradikuloneuritis des Hundes handelt es sich um eine erworbene entzündliche Polyradikulopathie, die vor allem die ventralen Nervenwurzeln betrifft. Hunde entwickeln eine generalisierte Schwäche mit Symptomen einer generalisierten Erkrankung des unteren motorischen Neurons, sind meistens nicht mehr steh- und gehfähig, zeigen eine Hyperästhesie der Pfoten sowie ein verändertes Bellen (CZERWIK et al., 2023; HALSTEAD et al., 2023; HIRSCHVOGEL et al., 2012; KIM et al., 2021; MARTINEZ-ANTON et al., 2018).

Die Diagnose einer immunmedierten Polyneuropathie kann sehr schwierig sein und erfordert aufwändige Diagnostik, darunter auch Biopsieentnahme. Basierend auf den Erkenntnissen der vorliegenden Studie kann bei jungen Katzen eine entzündliche Polyneuropathie meist auch anhand der charakteristischen Befunde

einer generalisierten Erkrankung des unteren motorischen Neurons bei der neurologischen Untersuchung und hinweisender elektrodiagnostischer Befunde vermutet werden, ohne dass in jedem Fall die Entnahme von Biopsien erforderlich ist. Die Voraussetzung ist aber, dass eine sehr breite Differenzialdiagnostik erfolgt, um Erkrankungen mit einem ähnlichen und überlappenden klinischen Bild auszuschließen. Dies sind unter anderem die Bestimmung der Kreatinkinase, die Untersuchung von Acetylcholinrezeptor-Antikörpern sowie der Ausschluss metabolischer Erkrankungen wie z. B. Hypokaliämie und Infektionskrankheiten, wie z. B. eine Polymyositis durch eine Infektion mit *Toxoplasma gondii* oder eine Neurolymphomatose im Zusammenhang mit einer Infektion mit dem feline Leukämievirus. Dennoch ist in komplizierten Fällen ohne charakteristischen Verlauf und auch zur Diagnose seltener nicht immunmediierter Polyneuropathien und neuromuskulärer Erkrankungen nach wie vor eine Muskel- und Nerven-Biopsie erforderlich. Eine kürzlich publizierte Untersuchung demonstrierte, dass Anti-GM2- und Anti-GalNAc-GD1a IgG-Antikörper, genau wie bei Hunden und auch in der Humanmedizin, als Biomarker für eine immunmedierte Polyneuropathie bei der Katze gelten könnten; hierzu sind allerdings noch weitere Untersuchungen mit größeren Fallzahlen und geeigneten Kontrollgruppen nötig (HALSTEAD et al., 2023).

Sehr wichtig ist hervorzuheben, dass junge Katzen mit einer idiopathischen Polyneuropathie eine gute Prognose haben. In der vorliegenden Studie haben sich 79,4 % der Katzen vollständig erholt; nur 18,6 % der Studienpopulation erholten sich nicht, und 7,4 % starben aufgrund von Komplikationen oder wurden aufgrund der Polyneuropathie euthanasiert. Andere Studien aus nordamerikanischen Kohorten berichteten auch bereits von einer guten Prognose für die Genesung, es wurden aber auch Rückfälle und verbleibende motorische Defizite bei einigen Katzen beschrieben (BENSFIELD et al., 2011; GRANGER et al., 2008). Bensfield et al. berichteten, dass 12 % der Katzen kurz nach der Diagnose euthanasiert wurden, und 36 % der Katzen zeigten nur eine teilweise Erholung mit verbleibender Schwäche (BENSFIELD et al., 2011). Bei Aleman et al. wurde eine Katze euthanasiert, eine weitere Katze erholte sich vollständig (ALEMAN et al., 2014). In der hier untersuchten Studienkohorte erholten sich Katzen mit jüngerem Alter zum Zeitpunkt der Diagnose sowie Katzen mit einem plötzlichen Auftreten klinischer Symptome signifikant häufiger ($p < 0,05$). Daraus ergab sich die

Hypothese, dass junge Katzen mit Polyneuropathie eine homogene Gruppe mit einer gemeinsamen Ätiologie darstellen und dass die Ätiologie der Polyneuropathie bei älteren Katzen unterschiedlich sein kann, z. B. im Zusammenhang mit unterschiedlichen Immunmechanismen. Katzen, die in der elektrodiagnostischen Untersuchung keine Fibrillationspotentiale aufwiesen, sondern nur positive scharfe Wellen zeigten, erholten sich ebenfalls eher ($p < 0,05$). Diese Tatsache ist schwer zu erklären, wenn man bedenkt, dass positive scharfe Wellen und Fibrillationspotentiale die gleiche zugrunde liegende Pathologie widerspiegeln (Denervierung). Frühere Untersuchungen hatten darauf hingewiesen, dass es eine Diskrepanz beim Einsetzen der Denervierungsaktivität gibt, wobei positive scharfe Wellen früher im Zeitverlauf der Denervierung und axonalen Degeneration auftreten als Fibrillationspotentiale (KRAFT, 1996).

Obwohl die Krankheit einen selbstlimitierenden Verlauf aufweist, bedeutet die Zeit der Erkrankung sowohl für die Katzen, als auch für die Besitzer eine hochgradige Belastung. Viele Katzen sind zum Höhepunkt der Erkrankung nicht mehr selbständig steh- und gehfähig und die meisten Katzen benötigen zwischen ein und vier Monaten, um sich wieder zu erholen. Diese Zeit bedeutet für die Katzen eine deutliche Einschränkung in ihrer Lebensqualität und für die Besitzer einen hohen Aufwand an Pflege. Begleitend ist außerdem eine stetige und intensive Physiotherapie vorteilhaft. Aufgrund der guten Prognose der immunmedierten Polyneuropathie, die in der vorliegenden Studie bestätigt wurde, sollte jedem Tierbesitzer allerdings eindringlich dazu geraten werden, seine Katze nicht vorschnell zu euthanasieren. Eine Therapie, die die Heilung beschleunigt, konnte in der vorliegenden Studie nicht nachweisen werden und dies war auch nicht das Ziel der Untersuchung. In der Humanmedizin erfolgt die Behandlung des Guillain-Barré-Syndrom mit einer intravenösen Immunglobulintherapie oder Plasmaaustausch, während Kortikosteroide sich als unwirksam gezeigt haben; bei der chronisch entzündlichen demyelinisierenden Polyradikuloneuropathie erwiesen sich der Einsatz von Kortikosteroiden sowie die intravenöse Immunglobulingabe und ein Plasmaaustausch als wirksam (DIENER et al., 2001; ENGLAND et al., 2005; RAJABALLY et al., 2015; SUZUKI & SAID, 2019; VAN KONINGSVELD et al., 2004; VUCIC et al., 2009; YUKI & HARTUNG, 2012). Bei der akuten Polyradikuloneuritis beim Hund scheint die Besserung der Symptome ebenfalls durch eine intravenöse Immunglobulingabe deutlich beschleunigt zu werden

(HIRSCHVOGEL, 2012; HIRSCHVOGEL et al., 2012; HOOPER, 2020). Einschränkend muss gesagt werden, dass es sich hierbei nicht um prospektiv kontrollierte Studien handelt, sondern um eine retrospektive Fallserie und retrospektive Kontrollen. Allerdings war eine Dosis-Wirkungs-Beziehung nachweisbar. Czerwik et al. beschrieben einen Hund mit einer vermuteten akuten Polyradikuloneuritis, bei dem eine Besserung der neurologischen Symptome durch einen Plasmaaustausch beobachtet werden konnte (CZERWIK et al., 2023).

In der hier untersuchten Kohorte waren die häufigsten Therapiestrategien Glukokortikoide, nichtsteroidale Antiphlogistika und verschiedene Nahrungsergänzungsmittel, aber es zeigten sich keine eindeutigen Vorteile aus ihrer Verwendung. Ebenso konnten Bensfield et al. aufgrund des retrospektiven und multizentrischen Charakters ihrer Studie kein wirksames Behandlungsprotokoll identifizieren (BENSFIELD et al., 2011). Auch in einer neueren kürzlich publizierten Fallserie von Katzen mit immunmediierter Polyneuropathie zeigte sich kein Unterschied im Langzeitverlauf zwischen Katzen, die keine Behandlung erhielten, und Katzen, die mit Kortikosteroiden oder L-Carnitin therapiert wurden (VAN CAENEGEM et al., 2023).

Zusammenfassend beschreibt die vorliegende Studie erstmals detaillierte klinische und epidemiologische Daten an einer großen Studienpopulation von Katzen mit histologisch bestätigter immunmediierter Polyneuropathie aus Europa. Die Erkrankung weist sehr viele Ähnlichkeiten mit der humanen entzündlichen demyelinisierenden Polyradikuloneuropathie auf, vor allem in Bezug auf den remittierend-rezidivierenden klinischen Verlauf und die elektrodiagnostischen Merkmale. Die meisten Katzen erholten sich innerhalb von mehreren Wochen vollständig.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Immunmedierte neurologische Erkrankungen spielen auch in der Tiermedizin eine bedeutende Rolle.

Ziel der Studie war es, epidemiologische und klinische Daten zu zwei häufigen immunmedierten neurologischen Erkrankungen an europäischen Hunde- und Katzenpopulationen zu erheben und weitere Einblicke in die Ätiologie der Krankheiten zu bekommen.

Die nekrotisierende Meningoenzephalitis (NME) ist eine immunmedierte Meningoenzephalitis unbekannter Ursache, die vor allem beim Mops bekannt ist und Parallelen zur multiplen Sklerose beim Menschen aufweist. In der Arbeit wurde das Vorkommen und die klinische Relevanz einer genetischen Risikovariante für NME beim Mops untersucht, die aktuell von veterinärmedizinischen Diagnostiklaboren zum genetischen Screening für die Hundezucht angeboten wird (CFA12:2605517delC). Hierfür erfolgte eine Auswertung der Gentestergebnisse von 5974 Möpsen aus 28 europäischen Ländern (2012 bis 2020). Die klinische Datenerhebung zu neurologischen Symptomen, Diagnose und Krankheitsverlauf erfolgte mit einem Fragebogen, der an alle Einsender des Gentests geschickt wurde.

Die Ergebnisse zeigten, dass die Risikovariante CFA12:2605517delC in der europäischen Mops-Hundepopulation weit verbreitet ist. Die Allelfrequenz beträgt 25,7 %, die Risikovariante liegt bei 7,4 % der Hunde homozygot und bei 36,7 % heterozygot vor. Somit weisen 7,4 % der Möpse genetisch ein hohes Risiko für eine NME auf. Vollständige Fragebögen lagen von 203 Möpsen vor. Von diesen zeigten 25 Möpse neurologische Symptome und/oder epileptische Anfälle, deren Ursache als NME, idiopathische Epilepsie oder unbekannte Ursache klassifiziert wurde. Möpse mit NME waren signifikant häufiger homozygot für die Risikovariante als ältere (\geq sechs Jahre) gesunde Möpse ($p = 0.008$).

Die immunmedierte Polyneuropathie ist eine häufige Ursache neurologischer Symptome bei jungen Katzen. Zum Zeitpunkt der Studie lagen Daten zu dem Krankheitsverlauf und der Prognose vor allem aus Fallserien aus Nordamerika und lediglich Einzelfallberichte aus Europa vor. Das Ziel der Studie war es daher, die klinischen Symptome, die Ergebnisse der Diagnostik sowie den Langzeitverlauf an einer großen europäischen Katzenkohorte zu beschreiben.

Die Erhebung der klinischen Daten erfolgte mit einem Fragebogen. Der Fragebogen wurde an alle Veterinärneurologen geschickt, die Muskel- und Nervenbiopsien von Katzen an das neuropathologische Diagnostiklabor der Ludwig-Maximilian-Universität München eingeschendet hatten (2011-2019) und bei denen die histologische Untersuchung auf eine nicht-infektiöse, vermutlich immunmedierte Polyneuropathie hinwies. Insgesamt erfüllten 70 Katzen die Einschlusskriterien.

Das mediane Alter bei Erkrankungsbeginn betrug zehn Monate (vier bis 120 Monate). Die häufigste Rasse war die Britisch Kurzhaar Katze (25,7 %), gefolgt von der Europäisch Kurzhaar Katze (24,3 %), Bengalkatze (11,4 %), Maine-Coon (8,6 %) und Perserkatze (5,7 %) sowie 14 weiteren Rassen. Männliche Katzen waren häufiger betroffen (64,3 %). Die häufigsten neurologischen Symptome waren Schwäche (98,6 %) und Tetraparese (75,7 %) in Verbindung mit reduzierten Flexorreflexen (83,6 %) als Hinweis auf eine generalisierte Erkrankung des unteren motorischen Neurons. Zusätzlich wurden Gehirnnervenausfälle bei 17,1 %, Wirbelsäulenschmerzen bei 12,9 % und Miktions- und Defäkationsprobleme bei 14,3 % der Katzen beobachtet. Die Polyneuropathie hatte bei 30,1 % der erkrankten Katzen einen akuten, und bei 69,1 % einen schleichenden Krankheitsbeginn; bei 74,3 % wurde eine anfänglich progressive Phase beobachtet. Charakteristische Befunde bei der elektrodiagnostischen Untersuchung waren das Vorhandensein von generalisierter elektrischer Spontanaktivität in der Muskulatur (89,6 %), eine verringerte motorische Nervenleitgeschwindigkeit (52,3 %), veränderte F-Wellen (72,4 %), temporale Dispersion des Muskelsummenpotentials (26,1 %) und unauffällige sensorische Tests, soweit durchgeführt. Der klinische Verlauf wurde vor allem als remittierend (49,2 %) oder remittierend-rezidivierend (34,9 %) beschrieben. Rückfälle waren häufig und traten bei 35,7% der Katzenpopulation auf. Insgesamt erholten sich 79,4 % der Katzen vollständig.

Insgesamt zeigten sich ein junges Alter zum Zeitpunkt der Diagnose und ein akuter Krankheitsbeginn als prognostisch günstige Faktoren ($p < 0,05$). Die klinischen und elektrodiagnostischen Befunde und der remittierend-rezidivierende klinische Verlauf zeigen Parallelen zur juvenilen chronisch-entzündlichen demyelinisierenden Polyneuropathie, wie sie beim Menschen im Kindes- und Jugendalter auftritt.

Zusammenfassend konnten in der Studie Daten zu zwei häufigen immunmedierten Krankheiten beim Hund und der Katze erhoben werden. Die Ergebnisse belegen die weite Verbreitung und klinische Relevanz einer genetischen Risikovariante für NME beim Mops in der europäischen Mopspopulation, sowie das europaweite Vorkommen einer immunmedierten Polyneuropathie mit einem gutartigen remittierend-rezidivierenden Krankheitsverlauf mit Parallelen zur chronisch-entzündlichen demyelinisierenden Polyneuropathie.

VI. SUMMARY

Immune-mediated neurological diseases are a frequent complaint in veterinary small animal practice.

The aim of the study was to collect epidemiological and clinical data on two immune-mediated neurological diseases, which are prevalent in European dog and cat populations, and to gain further insight into the etiology.

Necrotizing meningoencephalitis (NME) is a meningoencephalitis of unknown origin, which is mainly known in pugs. Current evidence supports an immune-mediated etiology with some parallels to multiple sclerosis in humans. This study investigated the occurrence and clinical relevance of a genetic risk variant for NME in pugs, which is currently offered by veterinary diagnostic laboratories for genetic screening for dog breeders (CFA12:2605517delC). For this purpose, the genetic test results of 5974 Pugs from 28 European countries (2012 to 2020) were evaluated. Clinical data on neurological symptoms, diagnosis, and disease progression was collected using a questionnaire that was sent to all submitters of samples for genetic testing.

The results showed that the risk variant CFA12:2605517delC is highly prevalent in the European pug dog population. The allele frequency is 25.7%, the risk variant is homozygous in 7.4% of dogs and heterozygous in 36.7%. Complete questionnaires were available from 203 pugs. Of these, 25 pugs showed neurological symptoms and/or epileptic seizures, which were attributed to NME, idiopathic epilepsy, or an unknown cause. Pugs with NME were significantly more likely homozygous for the risk variant than older (≥ 6 years) healthy pugs ($p = 0.008$). These data confirmed the clinical relevance of the tested risk variant.

Immune-mediated polyneuropathy is a common cause of neurological symptoms in young cats. At the time of the study, data on the course and prognosis of the disease were mainly available from case series from North America and there were only individual case reports from Europe. The aim of the study was therefore to describe the clinical symptoms, the diagnostic results, and the long-term course of the disease in a large European cohort of cats.

A questionnaire was used to collect the clinical data. The questionnaire was sent to all veterinary neurologists who had sent in muscle and nerve biopsies to the neuropathology diagnostic laboratory (LMU Munich) from cats (2011-2019) and in which the histological examination indicated a non-infectious, presumably immune-mediated polyneuropathy. A total of 70 cats met the inclusion criteria.

Results showed that the median age at onset was 10 months (four to 120 months). The most common affected breed was British Shorthair (25.7%), followed by European Shorthair (24.3%), Bengal (11.4%), Maine Coon (8.6%), Persian (5.7%) and 14 other breeds. Male cats were predominantly affected (64.3%). The most common neurological signs were weakness (98.6%) and tetraparesis (75.7%) in conjunction with reduced withdrawal reflexes (83.6%), indicating a generalized lower motor neuron disease. In addition, cranial nerve deficits were observed in 17.1%, spinal pain in 12.9% and micturition and defecation problems in 14.3% of cats. The onset of polyneuropathy was acute in 30.1% of the affected cats and insidious in 69.1%; an initial progressive phase was observed in 74.3%.

Characteristic findings on electrodiagnostic examination were presence of generalized spontaneous electric muscle activity (89.6%), decreased motor nerve conduction velocity (52.3%), abnormal F-wave studies (72.4%), pattern of temporal dispersion (26.1%) and unremarkable sensory tests, if performed. The clinical course was mainly described as remitting (49.2%) or remitting-relapsing (34.9%). Relapses were frequent and occurred in 35.7% of the cats of the study population. Overall, 79.4% of cats recovered completely.

A young age at diagnosis and acute onset of disease were shown to be prognostically favourable factors ($p < 0.05$). The clinical and electrodiagnostic findings and the remitting-relapsing clinical course show parallels to juvenile chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy as it occurs in humans in childhood and adolescence.

In summary, the study collected data on two immune-mediated diseases in dogs and cats. The results demonstrate the wide distribution and clinical relevance of a genetic risk variant for NME in pugs in the European pug population, as well as the Europe-wide occurrence of an immune-mediated polyneuropathy with a benign remitting-relapsing course with parallels to chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

Adamo FP, O'Brien RT. Use of cyclosporine to treat granulomatous meningoencephalitis in three dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2004; 225: 1211–1216.

Adamo PF, Rylander H, Adams WM. Ciclosporin use in multi-drug therapy for meningoencephalomyelitis of unknown aetiology in dogs. *J Small Anim Pract* 2007; 48: 486–496.

Alcoverro E, Bersan E, Sanchez-Masian D, Piviani M. Eosinophilic cerebrospinal fluid pleocytosis associated with neural *Angiostrongylus vasorum* infection in a dog. *Vet Clin Pathol* 2019; 48: 78–82.

Aleman M, Dickinson PJ, Williams DC, Sturges BK, Lecouteur RA, Vernau KM, Shelton GD. Electrophysiologic Confirmation of Heterogenous Motor Polyneuropathy in Young Cats. *J Vet Intern Med* 2014; 28: 1789–1798.

Allan R, Fenwick SG, Clark P, Cave N. Meningitis in a dog caused by *Prevotella oralis*. *J Small Anim Pract* 2004; 45: 421–423.

Andersen-Ranberg E, Berendt M, Gredal H. Biomarkers of non-infectious inflammatory CNS diseases in dogs — Where are we now? Part I: Meningoencephalitis of unknown origin. *Vet J* 2021; 273: 105678.

Andersson E, Kendall A, Url A, Auer A, Leschnik M. The first RT-qPCR confirmed case of tick-borne encephalitis in a dog in Scandinavia. *Acta Vet Scand* 2020; 62: 1–6.

Andrews C, Gerdin J, Patterson J, Buckles EL, Fitzgerald SD. Eastern equine encephalitis in puppies in Michigan and New York states. *J Vet Diagnostic Investig* 2018; 30: 633–636.

Aresu L, D'Angelo A, Zanatta R, Valenza F, Capucchio MT. Canine Necrotizing Encephalitis Associated with Anti-glomerular Basement Membrane Glomerulonephritis. *J Comp Pathol* 2007; 136: 279–282.

Aroch I, Baneth G, Salant H, Nachum-biala Y, Berkowitz A, Shamir M, Chai O. Neospora caninum and Ehrlichia canis co-infection in a dog with meningoencephalitis. *Vet Clin Pathol* 2018; 1–5.

Austgen LE, Bowen RA, Bunning ML, Davis BS, Mitchell CJ, Chang GJJ. Experimental Infection of Cats and Dogs with West Nile Virus. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 82–86.

Baiker K, Hofmann S, Fischer A, Gödde T, Medl S, Schmahl W, Bauer MF, Matiasek K. Leigh-like subacute necrotising encephalopathy in Yorkshire Terriers: Neuropathological characterisation, respiratory chain activities and mitochondrial DNA. *Acta Neuropathol* 2009; 118: 697–709.

Bajer A, Rodo A, Bednarska M, Mierzejewska E, Welc-Faleciak R. Babesia canis and tick-borne encephalitis virus (TBEV) co-infection in a sled dog. *Ann Agric Environ Med* 2013; 20: 426–430.

Baker HJ, Wood PA, Wenger DA, Walkley SU, Inui K, Kudoh T, Rattazzi MC, Riddle BL. Sphingomyelin Lipidosis in a Cat. *Vet Pathol* 1987; 24: 386–391.

Barber RM, Schatzberg SJ, Corneveaux JJ, Allen AN, Porter BF, Pruzin JJ, Platt SR, Kent M, Huentelman MJ. Identification of risk loci for necrotizing meningoencephalitis in Pug dogs. *J Hered* 2011; 102 Suppl: 40–46.

Barber RM, Porter BF, Li Q, May M, Claiborne MK, Allison AB, Howerth EW, Butler A, Wei S, Levine JM, Levine GJ, Brown DR, Schatzberg SJ. Broadly Reactive Polymerase Chain Reaction for Pathogen Detection in Canine Granulomatous Meningoencephalomyelitis and Necrotizing Meningoencephalitis. *J Vet Intern Med* 2012; 26: 962–968.

Barnes HL, Chrisman CL, Farina L, Detrisac CJ. Clinical evaluation of rabies virus meningoencephalomyelitis in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc* 2003; 39: 547–550.

Barnoon I, Shamir MH, Aroch I, Bdolah-Abram T, Srugo I, Konstantin L, Chai O. Retrospective evaluation of combined mycophenolate mofetil and prednisone treatment for meningoencephalomyelitis of unknown etiology in dogs: 25 cases (2005-2011). *J Vet Emerg Crit Care* 2016; 26: 116–124.

Bartner LR, Mcgrath S, Drury A, Chen A V, Morris A, Brewer M, Hall M, Lappin MR. Testing for Bartonella spp. DNA in cerebrospinal fluid of dogs with inflammatory central nervous system disease. *J Vet Intern Med* 2018; 32: 1983–1988.

Bathen-Noethen A, Stein VM, Puff C, Baumgärtner W, Tipold A. Magnetic resonance imaging findings in acute canine distemper virus infection. *J Small Anim Pract* 2008; 49: 460–467.

Baumgärtner WK, Krakowka S, Koestner A, Evermann J. Acute encephalitis and hydrocephalus in dogs caused by Canine Parainfluenza Virus. *Vet Pathol* 1982; 19: 79–92.

Beckmann K, Carrera I, Steffen F, Golini L, Kircher PR, Schneider U, Bley RR. A newly designed radiation therapy protocol in combination with prednisolone as treatment for meningoencephalitis of unknown origin in dogs: A prospective pilot study introducing magnetic resonance spectroscopy as monitor tool. *Acta Vet Scand* 2015; 57: 4.

Beckmann K, Oevermann A, Golini L, Steffen F, Kircher PR, Carrera I. MRI findings in a case of canine tick born meningoencephalomyelitis. *Schweiz Arch Tierheilkd* 2014; 156: 395–399.

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. *Vet Radiol Ultrasound* 2016; 57: 41–48.

Bedos L, Tetas R, Crespo V, Shea A. Presumed optic neuritis of non-infectious origin in dogs treated with immunosuppressive medication: 28 dogs (2000-2015). *J Small Anim Pract* 2020; 61: 676–683.

Beineke A, Puff C, Seehusen F, Baumgärtner W. Pathogenesis and immunopathology of systemic and nervous canine distemper. *Vet Immunol Immunopathol* 2009; 127: 1–18.

Bell JS. Genetic Testing and Genetic Counseling in Pet and Breeding Dogs. In: *Proceedings of the 35th World Small Animal Veterinary Association World Congress, Geneva, Switzerland*.

Bender A, Schulte-Altendorneburg G, Walther EU, Pfister HW. Severe tick borne encephalitis with simultaneous brain stem, bithalamic, and spinal cord involvement documented by MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 135–137.

Bensfield AC, Evans J, Pesayco JP, Mizisin AP, Shelton GD. Recurrent Demyelination and Remyelination in 37 Young Bengal Cats with Polyneuropathy. *J Vet Intern Med* 2011; 25: 882–889.

Bentley RT, Taylor AR, Thomovsky SA. Fungal Infections of the Central Nervous System in Small Animals: Clinical Features, Diagnosis, and Management. *Vet Clin North Am - Small Anim Pract* 2018; 48: 63–83.

Berendt M, Farquhar RG, Mandigers PJJ, Pakozdy A, Bhatti SFM, De Risio L, Fischer A, Long S, Matiasek K, Muñana K, Patterson EE, Penderis J, Platt S, Podell M, Potschka H, Pumarola MB, Rusbridge C, Stein VM, Tipold A, Volk HA. International veterinary epilepsy task force consensus report on epilepsy definition, classification and terminology in companion animals. *BMC Vet Res* 2015; 11: 182.

Van Den Bergh PYK, Hadden RDM, Bouche P, Cornblath DR, Hahn A, Illa I, Koski CL, Léger JM, Nobile-Orazio E, Pollard J, Sommer C, Van Doorn PA, Van Schaik IN. European federation of neurological societies/peripheral nerve society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripher. *Eur J Neurol* 2010; 17: 356–363.

Blanco C, Moral M, Minguez JJ, Lorenzo V. Clinical Presentation, MRI Characteristics, and Outcome of Conservative or Surgical Management of Spinal Epidural Empyema in 30 Dogs. *Animals* 2022; 12: 3–5.

Blum S, McCombe PA. Genetics of Guillain-Barré syndrome (GBS) and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP): Current knowledge and future directions. *J Peripher Nerv Syst* 2014; 19: 88–103.

Bodis G, Toth V, Schwarting A. Role of Human Leukocyte Antigens (HLA) in Autoimmune Diseases. *Rheumatol Ther* 2018; 5: 5–20.

Bosco-Lauth AM, Bowen RA. West Nile Virus: Veterinary health and vaccine development. *J Med Entomol* 2019; 1–4.

Bradshaw JM, Pearson GR, Gruffydd-Jones TJ. A retrospective study of 286 cases of neurological disorders of the cat. *J Comp Pathol* 2004; 131: 112–120.

Brady SL, Woodward AP, le Chevoir MAR. Survival time and relapse in dogs with meningoencephalomyelitis of unknown origin treated with prednisolone and ciclosporin: a retrospective study. *Aust Vet J* 2020; 98: 491–498.

Brewin J, Graham E, Daly J, Dunham S, Marcondes M, Hirata K, Weber CN, Toerner K, Klein R, Mueller E. Clinical presentation of canine distemper virus infection in dogs in Brazil. 2021; 552–553.

Bryan LK, Porter BF, Wickes BL, Spaulding KA, Kerwin SC, Lawhon SD. Meningoencephalitis in a dog due to trichosporon montevidense. *J Comp Pathol* 2014; 151: 157–161.

Buhmann G, Wielaender F, Rosati M, Matiasek K, Hartmann K, Fischer A. Canine meningoencephalitis and meningitis: Retrospective analysis of a veterinary hospital population. *Tierarztl Prax Ausgabe K Kleintiere - Heimtiere* 2020; 48: 233–244.

Buragohain M, Goswami S, Kalita DJ. Clinicopathological findings of canine distemper virus infection in dogs. *J Entomol Zool Stud* 2017; 5: 1817–1819.

Butterfield S, Whittaker D, Tabanez J, Carrete JC, Pitchford C, Mattias CRJ, Crawford A, Rusbridge C. Bacterial meningitis secondary to otogenic infection in 10 French bulldogs: A retrospective case series. *Vet Rec Open* 2023; 10:.

Van Caenegem N, Arti L, Troupel T, Jeandel A, Vandenberghe H, Mayousse V, Papageorgiou S, Gnirs K, Blot S. Immune-mediated polyneuropathy in cats: Clinical description, electrodiagnostic assessment, and treatment. *J Vet Intern Med* 2023; 37: 1088–1099.

Callanan JJ, Mooney CT, Mulcahy G, Fatzer R, Vandeveld M, Ehrensperger F, Mcelroy M, Toolan D, Raleigh P. A Novel Nonsuppurative Meningoencephalitis in Young Greyhounds in Ireland. *Vet Pathol* 2002; 39: 56–65.

Cantile C, Chianini F, Arispici M, Fatzer R. Necrotizing meningoencephalitis associated with cortical hippocampal hamartia in a pekingese dog. *Vet Pathol* 2001; 38: 119–122.

Cardinot CB, Silva JES, Yamatogi RS, Nunes CM, Biondo AW, Vieira RFC, Araujo Junior JP, Marcondes M. DETECTION OF EHRLICHIA CANIS, BABESIA VOGELI AND TOXOPLASMA GONDII DNA IN THE BRAIN OF DOGS NATURALLY INFECTED WITH LEISHMANIA INFANTUM. *J parasitol* 2016; 102: 275–279.

Cardy TJA, Cornelis I. Clinical presentation and magnetic resonance imaging findings in 11 dogs with eosinophilic meningoencephalitis of unknown aetiology. *J Small Anim Pract* 2018; 59: 422–431.

Carrera I, Richter H, Beckmann K, Meier D, Dennler M, Kircher PR. Evaluation of intracranial neoplasia and noninfectious meningoencephalitis in dogs by use of short echo time, single voxel proton magnetic resonance spectroscopy at 3.0 Tesla. *Am J Vet Res* 2016; 77: 452–462.

Castrillo SM, Vogrig A, Honnorat J. Associations between HLA and autoimmune neurological diseases with autoantibodies. *Autoimmun Highlights* 2020; 6: 1–13.

Cavana P, Sammartano F, Capucchio MT, Catalano D, Valazza A FA. Peripheral neuropathy in a cat with renal lymphoma. *J Feline Med Surg* 2009; 11: 869–872.

de Cecco BS, Carossino M, Del Piero F, Wakamatsu N, Mitchell MS, Fowlkes NW, Langohr IM. Meningoencephalomyelitis in domestic cats: 3 cases of Pasteurella multocida infection and literature review. *J Vet Diagnostic Investig* 2021; 33: 1156–1162.

Chang H, Lee S, Keam B, Im S. HLA-B27 association of autoimmune encephalitis induced by PD-L1 inhibitor. *Ann Clin Transl Neurol* 2020; 11: 4–7.

Chrisman C. Polyneuropathies of cats. *J Small Anim Pract* 2000; 41: 384–89.

Coates JR, Jeffery ND. Perspectives on meningoencephalomyelitis of unknown origin. *Vet Clin North Am - Small Anim Pract* 2014; 44: 1157–1185.

Coates JR, Barone G, Dewey CW, Vitale CL, Holloway-Azene NM, Sessions JK. Procarbazine as Adjunctive Therapy for Treatment of Dogs with Presumptive Antemortem Diagnosis of Granulomatous Meningoencephalomyelitis: 21 Cases (1998-2004). *J Vet Intern Med* 2007; 21: 100–106.

Coelho AM, Cherubini G, Stefani A De, Negrin A, Bersan E. Serological prevalence of toxoplasmosis and neosporosis in dogs diagnosed with suspected meningoencephalitis in the UK. *J Small Anim* 2018; 60: 44–50.

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: 232–236.

Cooper JJ, Schatzberg SJ, Vernau KM, Summers BA, Porter BF, Siso S, Young BD, Levine JM. Necrotizing meningoencephalitis in atypical dog breeds: A case series and literature review. *J Vet Intern Med* 2014; 28: 198–203.

Cornelis I, Van Ham L, De Decker S, Kromhout K, Goethals K, Gielen I, Bhatti S. Sole prednisolone therapy in canine meningoencephalitis of unknown etiology. *Vlaams Diergeneeskd Tijdschr* 2017a; 86: 24–28.

Cornelis I, Van Ham L, Gielen I, De Decker S, Bhatti SFM. Clinical presentation, diagnostic findings, prognostic factors, treatment and outcome in dogs with meningoencephalomyelitis of unknown origin: A review. *Vet J* 2019; 244: 37–44.

Cornelis I, Volk HA, De Decker S. Clinical presentation, diagnostic findings and long-term survival in large breed dogs with meningoencephalitis of unknown aetiology. *Vet Rec* 2016a; 179:.

Cornelis I, Volk HA, De Decker S. Clinical presentation, diagnostic findings and long-term survival in large breed dogs with meningoencephalitis of unknown aetiology. *Vet Rec* 2016b; 179: 147.

Cornelis I, Volk HA, Van Ham L, De Decker S. Clinical presentation, diagnostic findings and outcome in dogs diagnosed with presumptive spinal-only meningoencephalomyelitis of unknown origin. *J Small Anim Pract* 2017b; 58: 174–182.

Corneveaux J, Kingsley C, Richholt R, Siniard A, Allen A, Barber R, Schatzberg S, Huentelman M. An Indel in MHC II, DP beta 1 is the putative functional variant in pug dogs necrotizing meningoencephalitis. In: *Proceedings 6th International Conference on Advances in Canine and Feline Genomics and Inherited Diseases. Visby (2012)*.

Da Costa Oliveira V, Boechat VC, Mendes AAV, De Fátima Madeira M, Ferreira LC, Figueiredo FB, Campos MP, Das Chagas De Carvalho Rodrigues F, De Vasconcellos Carvalhaes De Oliveira R, Amendoeira MRR, Menezes RC. Occurrence of *Leishmania infantum* in the central nervous system of naturally infected dogs: Parasite load, viability, co-infections and histological alterations. *PLoS One* 2017; 12: 1–15.

Couto SS, Dickinson PJ, Jang S, Munson L. Pyogranulomatous meningoencephalitis due to *Actinomyces* sp. in a dog. *Vet Pathol* 2000; 37: 650–652.

Crawford AH, Stoll AL, Sanchez-Masian D, Shea A, Michaels J, Fraser AR, Beltran E. Clinicopathologic Features and Magnetic Resonance Imaging Findings in 24 Cats With Histopathologically Confirmed Neurologic Feline Infectious Peritonitis. *J Vet Intern Med* 2017; 31: 1477–1486.

Crawford KC, Dreger DL, Shelton GD, Ekenstedt KJ, Lewis MJ. Juvenile-onset motor polyneuropathy in Siberian cats. *J Vet Intern Med* 2020; 34: 2595–2604.

CUCOŞ CA, Ionaşcu I, Mocanu J, Militaru M. Neurological and Ocular Form of Toxoplasmosis in Cats. *Sci Work Ser C, Vet Med* 2015; LXI: 95–98.

Cuddon PA, Higgins RJ, Duncan ID, Miller SPF, Parent JM, Moser AB. Polyneuropathy in feline niemann-pick disease. *Brain* 1989; 112: 1429–1443.

Cunliffe CH, Fischer I, Monoky D, Law M, Revercomb C, Elrich S, Kopp MJ, Zagzag D. Intracranial lesions mimicking neoplasms. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133: 101–123.

Czerwik A, Jarešová T, Olszewska A, Farke D, Schmidt MJ, Lehmann H. Manual therapeutic plasma exchange for treatment of a dog with suspected acute canine polyradiculoneuritis. *Acta Vet Scand* 2023; 65: 1–9.

Czopowicz M, Szaluś-Jordanow O, Frymus T. Cerebral toxoplasmosis in a cat. *Med Weter* 2010; 66: 784–786.

Dahme, E.; Kraft, W.; Scabell J. Hypertrophische Polyneuropathie bei der Katze. *J Vet Med Ser A* 1987;

Daly P, Drudy D, Chalmers WSK, Baxendale W, Fanning S, Callanan JJ. Greyhound meningoencephalitis: PCR-based detection methods highlight an absence of the most likely primary inducing agents. *Vet Microbiol* 2006; 118: 189–200.

Decaro N, Martella V, Buonavoglia C. Canine Adenoviruses and Herpesvirus. *Vet Clin North Am - Small Anim Pract* 2008; 38: 799–814.

Denk D, Matiasek K, Just FT, Hermanns W, Baiker K, Herbach N, Steinberg T, Fischer A. Disseminated angiostrongylosis with fatal cerebral haemorrhages in two dogs in Germany: A clinical case study. *Vet Parasitol* 2009; 160: 100–108.

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: 840–844.

Destri A, Sánchez L, Stewart J, Dennis R. Clinical, MRI and histopathological findings in a dog with distemper meningomyelitis. *Vet Rec Case Reports* 2020; 8:.

Dickinson PJ, LeCouteur RA. Feline neuromuscular disorders. *Vet Clin North Am - Small Anim Pract* 2004; 34: 1307–1359.

Dickinson PJ, Anderson PJB, Williams DC, Powell HC, Shelton D, Morris JG, LeCouteur RA. Assessment of the neurologic effects of dietary deficiencies of phenylalanine and tyrosine in cats. *Am J Vet Res* 2004; 65: 671–680.

Dickinson PJ, Bannasch M, Thomasy SM, Murthy VD, Vernau KM, Liepnieks M, Montgomery E, Knickelbein KE, Murphy B, Pedersen NC. Antiviral treatment using the adenosine nucleoside analogue GS-441524 in cats with clinically diagnosed neurological feline infectious peritonitis. *J Vet Intern Med* 2020; 34: 1587–1593.

Diego S, Wagner S, Rusbridge C. Myelin splitting , Schwann cell injury and demyelination in feline diabetic neuropathy. *Acta Neuropathol* 1998; 95: 171–174.

Diener HC, Haupt WF, Kloss TM, Rosenow F, Philipp T, Koeppen S, Vietorisz A. A preliminary, randomized, multicenter study comparing intravenous immunoglobulin, plasma exchange, and immune adsorption in Guillain-Barré syndrome. *Eur Neurol* 2001; 46: 107–109.

Doenges SJ, Weber K, Dorsch R, Fux R, Fischer A, Matiasek LA, Matiasek K, Hartmann K. Detection of feline coronavirus in cerebrospinal fluid for diagnosis of feline infectious peritonitis in cats with and without neurological signs. *J Feline Med Surg* 2016; 18: 104–109.

Drögemüller M, Letko A, Matiasek K, Jagannathan V, Corlazzoli D, Rosati M, Jurina K, Medl S, Gödde T, Rupp S, Fischer A, Feliu-Pascual AL, Drögemüller C. Slc19a3 loss-of-function variant in yorkshire terriers with leigh-like subacute necrotizing encephalopathy. *Genes (Basel)* 2020; 11: 1–8.

Dubey JP. Review of *Neospora caninum* and neosporosis in animals. *Korean J Parasitol* 2003; 41: 1–16.

Dubey JP, Howe DK, Furr M, Saville WJ, Marsh AE, Reed SM, Grigg ME. An update on *Sarcocystis neurona* infections in animals and Equine Protozoal Myeloencephalitis (EPM). *Vet Parasitol* 2015; 209: 1–42.

Ducoté JM, Johnson KE, Dewey CW, Walker MA, Coates JR, Berridge BR. Computed tomography of necrotizing meningoencephalitis in 3 Yorkshire Terriers. *Vet Radiol Ultrasound* 1999; 40: 617–621.

Eberts MD, Vissotto de Paiva Diniz PP, Beall MJ, Stillman BA, Chandrashekar R, Breitschwerdt EB. Typical and atypical manifestations of *Anaplasma phagocytophilum* infection in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 2011; 47: 86–94.

Elbert JA, Yau W, Rissi DR. Neuroinflammatory diseases of the central nervous system of dogs: A retrospective study of 207 cases (2008-2019). *Can Vet J* 2022; 63: 178–186.

Elia G, Decaro N, Martella V, Cirone F, Lucente MS, Lorusso E, Di Trani L, Buonavoglia C. Detection of canine distemper virus in dogs by real-time RT-PCR. *J Virol Methods* 2006; 136: 171–176.

England JD, Gronseth GS, Franklin G, Miller RG, Asbury AK, Carter GT, Cohen JA, Fisher MA, Howard JF, Kinsella LJ, Latov N, Lewis RA, Low PA, Sumner AJ. Distal symmetric polyneuropathy: A definition for clinical research - Report of the American Academy of Neurology, the American Association of Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2005; 64: 199–207.

Eom KD, Lim CY, Gu SH, Kang BT, Kim YB, Jang DP, Woo EJ, Kim D, Cho ZH, Park HM. Positron emission tomography features of canine necrotizing meningoencephalitis. *Vet Radiol Ultrasound* 2008; 49: 595–599.

Espino L, Bértudez R, Fidalgo LE, González A, Miño N, Quiroga MI. Meningoencephalitis associated with *Staphylococcus warneri* in a dog. *J Small Anim Pract* 2006; 47: 598–602.

Estrella JS, Nelson RN, Sturges BK, Vernau KM, Williams DC, Lecouteur RA, Shelton GD, Mizisin AP. Endoneurial microvascular pathology in feline diabetic neuropathy. *Microvasc Res* 2008; 75: 403–410.

Evans J, Levesque D, De Lahunta A, Jensen HE. Intracranial fusariosis: A novel cause of fungal meningoencephalitis in a dog. *Vet Pathol* 2004; 41: 510–514.

Farrar MD, Miller DL, Baldwin CA, Stiver SL, Hall CL. Eastern equine encephalitis in dogs. *J Vet Diagnostic Investig* 2005; 17: 614–617.

Feijóo G, Yamasaki K, Delucchi L, Verdes JM. Central nervous system lesions caused by canine distemper virus in 4 vaccinated dogs. *J Vet Diagnostic Investig* 2021; 33: 640–647.

Flegel T. Breed-specific magnetic resonance imaging characteristics of necrotizing encephalitis in dogs. *Front Vet Sci* 2017; 4: 1–7.

Flegel T, Boettcher IC, Matiasek K, Oevermann A, Doherr MG, Oechtering G, Henke D. Comparison of oral administration of lomustine and prednisolone or necrotizing encephalitis in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2011; 238: 337–345.

Flegel T, Boettcher I, Matiasek K. Treatment of immune-mediated noninfectious encephalitis: alternative lomustine. *J Vet Intern Med* 2008; 22: 508.

Flegel T, Oevermann A, Oechtering G, Matiasek K. Diagnostic Yield and Adverse Effects of MRI-Guided Free-Hand Brain Biopsies through a Mini-Burr Hole in Dogs with Encephalitis. *J Vet Intern Med* 2012; 26: 969–976.

Forward AK, Plessas IN, Guilherme S, De Decker S. Retrospective evaluation of the clinical presentation, magnetic resonance imaging findings, and outcome of dogs diagnosed with intracranial empyema (2008–2015): 9 cases. *J Vet Emerg Crit Care* 2019; 29: 431–438.

Di Francia R, Crisci S, De Monaco A, Cafiero C, Re A, Iaccarino G, De Filippi R, Frigeri F, Corazzelli G, Micera A, Pinto A. Response and toxicity to cytarabine therapy in leukemia and lymphoma: From dose puzzle to pharmacogenomic biomarkers. *Cancers (Basel)* 2021; 13: 1–39.

Freeman PM, Harcourt-Brown TR, Jeffery ND, Granger N. Electrophysiologic evidence of polyneuropathy in a cat with signs of bilateral brachial plexus neuropathy. *J Am Vet Med Assoc* 2009; 234: 240–244.

Fyfe JC, Menotti-Raymond M, David VA, Brichta L, Schäffer AA, Agarwala R, Murphy WJ, Wedemeyer WJ, Gregory BL, Buzzell BG, Drummond MC, Wirth B, O'Brien SJ. An ~140-kb deletion associated with feline spinal muscular atrophy implies an essential LIX1 function for motor neuron survival. *Genome Res* 2006; 16: 1084–1090.

Fyfe JC, Giger U, Van Winkle TJ, Haskins ME, Steinberg SA, Wang P, Patterson DF. Glycogen storage disease type IV: Inherited deficiency of branching enzyme activity in cats. *Pediatr Res* 1992; 32: 719–725.

García-Bocanegra I, Jurado-Tarifa E, Cano-Terriza D, Martínez R, Pérez-Marín JE, Lecollinet S. Exposure to West Nile virus and tick-borne encephalitis virus in dogs in Spain. *Transbound Emerg Dis* 2018; 65: 765–772.

Garosi L, de Lahunta A, Summers B, Dennis R, Scase T. Bilateral, hypertrophic neuritis of the brachial plexus in a cat: Magnetic resonance imaging and pathological findings. *J Feline Med Surg* 2006; 8: 63–68.

Garosi L, Dawson A, Couturier J, Matiasek L, de Stefani A, Davies E, Jeffery N, Smith P. Necrotizing cerebellitis and cerebellar atrophy caused by *Neospora caninum* infection: Magnetic resonance imaging and clinicopathologic findings in seven dogs. *J Vet Intern Med* 2010; 24: 571–578.

Gernone F, Salvadori C, Biserni R, Cantile C, Gandini G. Motor Neuron Disease In A Cat: Clinical And Neuropathological Findings. *J Vet Intern Med* 2006; 20: 1267–1285.

Gerritsen, van Nes, van Niel, van den Ingh W. Acute idiopathic polyneuropathy in nine cats. *Vet Q* 1996; 18: 63–65.

Giannuzzi AP, Ricciardi M, Simone A De, Gernone F, Hospital PV. Neurological manifestations in dogs naturally infected by *Leishmania infantum* : descriptions of 10 cases and a review of the literature. *J Small Anim Pract* 2017; 58: 125–138.

Giri DK, Sims WP, Sura R, Cooper JJ, Gavrilov BK, Mansell J. Cerebral and renal phaeohyphomycosis in a dog infected with bipolaris species. *Vet Pathol* 2011; 48: 754–757.

Gnirs K. Ciclosporin treatment of suspected granulomatous meningoencephalomyelitis in three dogs. *J Small Anim Pract* 2006; 47: 201–206.

Goldstein JM, Parks BJ, Mayer PL, Kim JH, SZE G, Miller RG. Nerve Root Hypertrophy As the Cause of Lumbar Stenosis in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve* 1996; 19: 892–896.

Gonçalves R, De Decker S, Walmsley G, Maddox TW. Magnetic resonance imaging prognostic factors for survival and relapse in dogs with meningoencephalitis of unknown origin. *Front Vet Sci* 2024a; 11: 6–12.

Gonçalves R, De Decker S, Walmsley G, Maddox TW. Prognosis in meningoencephalitis of unknown origin in dogs: Risk factors associated with survival, clinical relapse, and long-term disability. *J Vet Intern Med* 2024b; 38: 1583–1590.

Gonçalves R, Maddox TW, Phillipps S, Nagendran A, Cooper C, Orlandi R, Fentem R, Walmsley GL. Development of a reliable clinical assessment tool for meningoencephalitis in dogs: The neurodisability scale. *J Vet Intern Med* 2023; 37: 1111–1118.

Gough SCL, Simmonds MJ. The HLA Region and Autoimmune Disease: Associations and Mechanisms of Action. *HLA Reg Autoimmune Dis Assoc Mech Action* 2007; 453–465.

Gradner GM, Dogman-Rauberger L, Dupré G. “Bottom-hung window” trauma in cats: Neurological evaluation and outcome in 71 cats with bilateral hindlimb injury. *Vet Rec Open* 2017; 4: 1–5.

Granger N, Stalin CE, Harcourt Brown TB, Jeffery ND. Idiopathic polyradiculoneuropathy in a Bengal cat: electrophysiological findings and 1 year follow-up. *J Feline Med Surg* 2008; 10: 603–607.

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: 290–297.

Greer KA, Schatzberg SJ, Porter BF, Jones KA, Famula TR, Murphy KE. Heritability and transmission analysis of necrotizing meningoencephalitis in the Pug. *Res Vet Sci* 2009; 86: 438–442.

Greer KA, Wong AK, Liu H, Famula TR, Pedersen NC, Ruhe A, Wallace M, Neff MW. Necrotizing meningoencephalitis of Pug Dogs associates with dog leukocyte antigen class II and resembles acute variant forms of multiple sclerosis. *Tissue Antigens* 2010; 76: 110–118.

Gregory CR, Stewart A, Sturges B, Demanville T, Cannon A, Ortega T, Harb M, Morris RE. Leflunomide Effectively Treats Naturally Occurring Immune-Mediated Conventional Therapy. *Transplant Proc* 1998; 1345: 4143–4148.

Griffin JF, Levine JM, Levine GJ, Fosgate GT. Meningomyelitis in dogs: A retrospective review of 28 cases (1999 to 2007). *J Small Anim Pract* 2008; 49: 509–517.

Gülersoy E, Balıkçı C, Günal İ, Şahan A, Yener K, Kısmet E, Çıkma M. Initial Clinical Manifestations of Dogs with Neurological Distemper. *Harran Üniversitesi Vet Fakültesi Derg* 2023; 12: 152–159.

Gunn-Moore D. Infectious diseases of the central nervous system. *Vet Clin North Am - Small Anim Pract* 2005; 35: 103–128.

Gunn-Moore DA, Reed N. CNS disease in the cat. Current knowledge of infectious causes. *J Feline Med Surg* 2011; 13: 824–836.

Guo Y, Endmayr V, Zekeridou A, McKeon A, Leypoldt F, Hess K, Kalinowska-Lyszczarz A, Klang A, Pakozdy A, Höftberger E, Hametner S, Haider C, De Simoni D, Peters S, Gelpi E, Röcken C, Oberndorfer S, Lassmann H, Lucchinetti CF, Höftberger R. New insights into neuropathology and pathogenesis of autoimmune glial fibrillary acidic protein meningoencephalomyelitis. *Acta Neuropathol* 2024; 147: 31.

Gutierrez-Quintana R, Cuesta-Garcia N, Wessmann A, Johnston P, Penderis J. Acute motor and sensory polyganglioneuritis in a cat: clinical and histopathological findings. *J Feline Med Surg* 2015; 17: 191–194.

Hague DW, Humphries HD, Mitchell MA, Shelton GD. Risk Factors and Outcomes in Cats with Acquired Myasthenia Gravis (2001-2012). *J Vet Intern Med* 2015; 29: 1307–1312.

Halstead SK, Jackson M, Bianchi E, Rupp S, Granger N, Menchetti M, Galli G, Freeman P, Kaczmarek A, Bhatti SFM, Brocal J, José-López R, Tipold A, Gutierrez Quintana R, Ives EJ, Liatis T, Nessler J, Rusbridge C, Willison HJ, Rupp A. Serum anti-GM2 and anti-GalNAc-GD1a ganglioside IgG antibodies are biomarkers for immune-mediated polyneuropathies in cats. *J Peripher Nerv Syst* 2023; 28: 32–40.

Hawkins B, Olson G. Clinical Signs of Pseudorabies in the Dog and Cat: A Review of 40 Cases. *Iowa State Univ Vet* 1985; 47: 7.

He Q, Lowrie C, Shelton GD, Castellani RJ, Menotti-Raymond M, Murphy W, O'Brien SJ, Swanson WF, Fyfe JC. Inherited motor neuron disease in domestic cats: A model of spinal muscular atrophy. *Pediatr Res* 2005; 57: 324–330.

Heading K, Brockley L, Bennett P. CCNU (lomustine) toxicity in dogs: A retrospective study (2002-07). *Aust Vet J* 2011; 89: 109–116.

Henke D, Vandeveld M, Oevermann A. Polyganglioradiculoneuritis in a young cat: Clinical and histopathological findings. *J Small Anim Pract* 2009; 50: 246–250.

Herzig R, Beckmann K, Körner M, Steffen F, Rohrer Bley C. A shortened whole brain radiation therapy protocol for meningoencephalitis of unknown origin in dogs. *Front Vet Sci* 2023; 10: 1132736.

Higgins RJ, Dickinson PJ, Kube SA, Moore PF, Couto SS, Vernau KM, Sturges BK, Lecouteur RA. Necrotizing meningoencephalitis in five chihuahua dogs. *Vet Pathol* 2008; 45: 336–346.

Hirschvogel K. Untersuchungen zum Krankheitsverlauf der Akuten Caninen Polyradiculoneuritis unter Intravenöser Immunglobulintherapie. *Ludwig-Maximilians-Universität München* 2012;

Hirschvogel K, Jurina K, Steinberg TA, Matiasek LA, Matiasek K, Beltrán E, Fischer A. Clinical course of acute canine polyradiculoneuritis following treatment with human IV immunoglobulin. *J Am Anim Hosp Assoc* 2012; 48: 299–309.

Hoon-Hanks LLL, Tyler KLL, Owen C, Stenglein MDD, McGrath S, Tyler KLL, Owen C, Stenglein MDD. Metagenomic investigation of idiopathic meningoencephalomyelitis in dogs. *J Vet Intern Med* 2017; 32: 1–7.

Hooper E. Treatment of acute idiopathic polyradiculoneuritis with intravenous human immunoglobulin therapy. *Vet Nurse* 2020; 11: 426–431.

Hornsey SJ, Philibert H, Godson DL, Snead ECR. Canine adenovirus type 1 causing neurological signs in a 5-week-old puppy. *BMC Vet Res* 2019; 15: 4–9.

Hubertus Köller, Bernd C. Kieseier SJ, Hartung and H-P. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. *Lanc* 2010; 9: 402–12.

Hughes RAC, Cornblath DR. Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 2005; 366: 1653–1666.

Irwin PJ, Parry BW. Streptococcal meningoenzephalitis in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc* 1999; 35: 417–422.

Jäderlund KH, Bergström K, Egenvall A, Hedhammar Å. Cerebrospinal fluid PCR and antibody concentrations against *Anaplasma phagocytophilum* and *Borrelia burgdorferi sensu lato* in dogs with neurological signs. *J Vet Intern Med* 2009; 23: 669–672.

Jager MC, Sloma EA, Shelton M, Miller AD. Naturally acquired Canine Herpesvirus-associated meningoenzephalitis. *Vet Pathol* 2017; 54: 820–827.

Jeandel A, Matiasek K, Blot S. Acute idiopathic polyneuritis with spontaneous remission in an Abyssinian cat. *Can Vet J* 2015; 56: 1279–1282.

Jokanovic M, Stukalov P V, Kosanovic M. Organophosphate Induced Delayed Polyneuropathy. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2004; 1: 37–49.

Jones A, McGrath S, Gustafson DL. The pharmacokinetics of cytarabine administered at three distinct subcutaneous dosing protocols in dogs with meningoencephalomyelitis of unknown origin. *J Vet Pharmacol Ther* 2019; 42: 588–592.

Jones B. Inherited hyperchylomicronaemia in the cat. *J Small Anim Pract* 1992; 34: 493–99.

Jones B, Johnstone A, Cahill J, Hancock W. Peripheral neuropathy in cats with inherited primary hyperchylomicronaemia. *Vet Rec* 1986; 119: 268–272.

Jones BS, Liebel FX, Fadda A, Martin S, Lawn R, Lazzerini K, Harcourt-Brown T. Corticosteroid monotherapy versus combined cytarabine continuous rate infusion and corticosteroid therapy in dogs with meningoencephalitis of unknown origin: A blinded, randomized, controlled trial. *J Vet Intern Med* 2024; 38: 1618–1625.

Jung DI, Lee HC, Ha J, Jung HW, Jeon JH, Moon JH, Lee JH, Kim NH, Sur JH, Kang BT, Cho KW. Unsuccessful cyclosporine plus prednisolone therapy for autoimmune meningoencephalitis in three dogs. *J Vet Med Sci* 2013; 75: 1661–1665.

Jung DI, Kang BT, Park C, Yoo JH, Gu SH, Jeon HW, Kim JW, Heo RY, Sung HJ, Eom KD, Lee JH, Woo EJ, Park HM. A comparison of combination therapy (cyclosporine plus prednisolone) with sole prednisolone therapy in 7 dogs with necrotizing meningoencephalitis. *J Vet Med Sci* 2007; 69: 1303–1306.

Jung DI, Kim JW, Park HM. Long-term immunosuppressive therapy with cyclosporine plus prednisolone for necrotizing meningoencephalitis in a Pekingese dog. *J Vet Med Sci* 2012; 74: 765–769.

Kaewmongkol G, Maneesaay P, Suwana N, Tiraphut B, Krajarngjang T, Chouybumrung A, Kaewmongkol S, Sirinarumitr T, Jittapalapong S, Fenwick SG. First detection of *Ehrlichia canis* in cerebrospinal fluid from a nonthrombocytopenic dog with meningoencephalitis by broad-range PCR. *J Vet Intern Med* 2016; 30: 255–259.

Kang BT, Kim SG, Lim CY, Gu SH, Jang DP, Kim YB, Kim DY, Woo EJ, Cho ZH, Park HM. Correlation between fluorodeoxyglucose positron emission tomography and magnetic resonance imaging findings of non-suppurative meningoencephalitis in 5 dogs. *Can Vet J* 2010; 51: 986–992.

Kerl ME. Update on canine and feline fungal diseases. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2003; 33: 721–747.

Kiho, T. Yoshida, I. Katsuragawa, M. Sakushima, M. Usui, S. Ukai S. NII-Electronic Library Service. *Chem Pharm Bull* 1994; 17: 1460–1462.

Kim SH, Choi SI, Song KH, Seo KW. Two cases of acute polyradiculoneuritis in dogs consuming a raw poultry diet. *J Vet Med Sci* 2021; 83: 465–468.

Kim TH, Seo KW, Lee YH, Hwang CY, Lee YW, Youn HY. Combined cytosine arabinoside and prednisolone therapy for meningoencephalitis of unknown etiology in 2 dogs. *J Vet Clin* 2010; 27: 462–467.

Kitagawa M, Okada M, Watari T, Sato T, Kanayama K, Sakai T. Ocular granulomatous meningoencephalomyelitis in a dog: Magnetic resonance images and clinical findings. *J Vet Med Sci* 2009; 71: 233–237.

Kleeb C, Golini L, Beckmann K, Torgerson P, Steffen F. Canine Tick-Borne Encephalitis: Clinical Features, Survival Rate and Neurological Sequelae: A Retrospective Study of 54 Cases (1999–2016). *Front Vet Sci* 2021; 8: 1–8.

Klose K, Werner H, Schwarz B. Nonsuppurative Encephalitis in a Dog. 2012; 49: 731–734.

Knobel DL, Lembo T, Townsend SE, Cleaveland S. *Dog Rabies and Its Control*, Third Edit edn, Vol. 1921. Elsevier Inc., 591–616.

Kobatake Y, Sakai H, Nishida H, Uematsu Y, Maeda S, Kamishina H. Hypertrophic neuritis causing tetraparesis in a cat. *J Vet Med Sci* 2018; 80: 1277–1280.

Koblik PD, Lecouteur RA, Higgins RJ, Bollen AW, Vernau KM, Kortz GD, Ilkiw JE. Ct-guided brain biopsy using a modified Pelorus Mark III stereotactic system: Experience with 50 dogs. *Vet Radiol Ultrasound* 1999; 40: 434–440.

Kokosinska A, Maboni G, Kelly KM, Molesan A, Sanchez S, Saliki JT, Rissi DR. Lymphoplasmacytic Meningoencephalitis and Neuronal Necrosis Associated With Parvoviral Infection in Cats. *Vet Pathol* 2019; 56: 604–608.

Kolb N, Matiasek K, van Renen J, Fischer A, Zablotski Y, Wieländer F, Nessler J, Tipold A, Cappello R, Flegel T, Loderstedt S, Dietzel J, Gnirs K, Rentmeister K, Rupp S, von Klopmann T, Steffen F, Jurina K, Del Vecchio O V., Deutschland M, König F, Gandini G, Harcourt-Brown T, Kornberg M, Bianchi E, Gagliardo T, Menchetti M, Schenk H, Tabanez J, Rosati M. Biopsy Characteristics, Subtypes, and Prognostic Features in 107 Cases of Feline Presumed Immune-Mediated Polyneuropathy. *Front Vet Sci* 2022; 9: 1–13.

Van Koningsveld R, Schmitz PIM, Van Der Meché FGA, Visser LH, Meulstee J, Van Doorn PA. Effect of methylprednisolone when added to standard treatment with intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome: Randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 192–196.

Koski CL, Baumgarten M, Magder LS, Barohn RJ, Goldstein J, Graves M, Gorson K, Hahn AF, Hughes RAC, Katz J, Lewis RA, Parry GJ, van Doorn P, Cornblath DR. Derivation and validation of diagnostic criteria for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Sci* 2009; 277: 1–8.

Kotnik T, Suhadolc S, Juntos P, Gombac M, Toplak I, Hostnik P, Malovrh T, Barlic-Maganja D, Grom J. Case report of a pseudorabies (Aujeszky's disease) in a bitch. *Slov Vet Res* 2006; 43: 143–145.

van Koulil Q, Santifort KM, Beukers M, Ioannidis M, Van Soens I. Neurolymphomatosis in a cat with diffuse neuromuscular signs including cranial nerve involvement. *Vet Rec Case Reports* 2022; 10:.

Kraft GH. ARE FIBRILLATION POTENTIALS AND POSITIVE SHARP WAVES THE SAME? NO. *Muscle and Nerve* 1996; 216–220.

Künzel F, Rebel-Bauder B, Kassl C, Leschnik M, Url A. Meningoencephalitis in cats in Austria: a study of infectious causes, including *Encephalitozoon cuniculi*. *J Feline Med Surg* 2017; 19: 171–176.

Kuwamura M, Adachi T, Yamate J, Kotani T, Ohashi F, Summers BA. Necrotising encephalitis in the Yorkshire terrier: A case report and literature review. *J Small Anim Pract* 2002; 43: 459–463.

Kuzmanova SI, Solakov PT, Batalov AZ, Staikova ND, Andreev SA, Russafov PB. Leflunomide in the treatment of refractory rheumatoid arthritis. *Folia Med (Plovdiv)* 2003; 45: 43–47.

Lake BB, Rossmeisl JH, Cecere J, Stafford P, Zimmerman KL. Immunosignature differentiation of non-infectious meningoencephalomyelitis and intracranial neoplasia in dogs. *Front Vet Sci* 2018; 5: 1–6.

Lamb CR, Croson PJ, Cappello R, Cherubini GB. Magnetic resonance imaging findings in 25 dogs with inflammatory cerebrospinal fluid. *Vet Radiol Ultrasound* 2005; 46: 17–22.

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: 430–435.

Lavelly J, Lipsitz D. Fungal infections of the central nervous system in the dog and cat. *Clin Tech Small Anim Pract* 2005; 20: 212–219.

Laws EJ, Sánchez L, Beltran E, Domínguez E, Ekiri AB, Brocal J, De Risio L. Multicenter Study of Clinical Presentation, Treatment, and Outcome in 41 Dogs With Spinal Epidural Empyema. *Front Vet Sci* 2022; 9: 5–7.

LeCouteur RA. Update on feline neuromuscular diseases. *J Feline Med Surg* 2003; 5: 109–15.

Lehner L, Czeibert K. Intracerebral foreign body: A needle in a dog's brain. *Vet Rec Case Reports* 2023; 11: 537.

Lepri E, Veronesi F, Traversa D, Conti MB, Marchesi MC, Miglio A, Mandara MT. Disseminated angiostrongylosis with massive cardiac and cerebral involvement in a dog from Italy. *Parasitol Res* 2011; 109: 505–508.

Leschnik MW, Kirtz GC, Thalhammer JG. Tick-borne encephalitis (TBE) in dogs. *Int J Med Microbiol* 2002; 291: 66–69.

Levine JM, Fosgate GT, Porter B, Schatzberg SJ, Greer K. Epidemiology of Necrotizing Meningoencephalitis in Pug Dogs. *J Vet Intern Med* 2008; 22: 961–968.

Levine JM, Levine GJ, Chandler K, Kenny P, Nghiem P, Wei S, Greene CE, Kent M, Platt SR, Greer K, Schatzberg SJ, Samples C. Evaluation of Brain Tissue or Cerebrospinal Fluid with Broadly Reactive Polymerase Chain Reaction for Ehrlichia, Anaplasma, Spotted Fever Group Rickettsia, Bartonella, and Borrelia Species in Canine Neurological Diseases (109 Cases). *J Vet Intern Med* 2010; 24: 372–378.

Lima VMF, Gonçalves ME, Ikeda FA, Luvizotto MCR, Feitosa MM. Anti-leishmania antibodies in cerebrospinal fluid from dogs with visceral leishmaniasis. *Brazilian J Med Biol Res* 2003; 36: 485–489.

Lincoln MR, Montpetit A, Cader MZ, Saarela J, Dymment DA, Tiislar M, Ferretti V, Tienari PJ, Sadovnick AD, Peltonen L, Ebers GC, Hudson TJ. A predominant role for the HLA class II region in the association of the MHC region with multiple sclerosis. *Nat Genet* 2005; 37: 1108–1112.

Lindhe KE, Meldgaard DS, Jensen PM, Houser GA, Berendt M. Prevalence of tick-borne encephalitis virus antibodies in dogs from Denmark. *Acta Vet Scand* 2009; 51: 3–7.

Lotti D, Capucchio MT, Gaidolfi E, Merlo M. Necrotizing encephalitis in a Yorkshire Terrier: Clinical, imaging, and pathologic findings. *Vet Radiol Ultrasound* 1999; 40: 622–626.

Lowrie M, Smith PM, Garosi L. Meningoencephalitis of unknown origin: investigation of prognostic factors and outcome using a standard treatment protocol. *Vet Rec* 2013; 172: 527.

Lowrie M, Thomson S, Smith P, Garosi L. Effect of a constant rate infusion of cytosine arabinoside on mortality in dogs with meningoencephalitis of unknown origin. *Vet J* 2016; 213: 1–5.

Lunn JA, Lee R, Smaller J, MacKay BM, King T, Hunt GB, Martin P, Krockenberger MB, Spielman D, Malik R. Twenty two cases of canine neural angiostrongylosis in eastern Australia (2002-2005) and a review of the literature. *Parasit Vectors* 2012; 5: 70.

Maehara T, Shimada A, Morita T, Sawashima Y, Sawashima K. Distribution of the inflammatory lesions in the central nervous system of dogs affected with disseminated and ocular form of granulomatous meningoencephalomyelitis. *J Vet Med Sci* 2009; 71: 509–512.

Mandara MT, Motta L, Calò P. Distribution of feline lymphoma in the central and peripheral nervous systems. *Vet J* 2016; 216: 109–116.

Marchetti V, Lubas G, Baneth G, Modenato M, Mancianti F. Hepatozoonosis in a dog with skeletal involvement and meningoencephalomyelitis. *Vet Clin Pathol* 2009; 38: 121–125.

Marenzoni ML, Calò P, Foiani G, Tossici S, Passantino G, Decaro N, Mandara MT. Porencephaly and periventricular encephalitis in a 4-month-old puppy: Detection of Canine Parvovirus Type 2 and potential role in brain lesions. *J Comp Pathol* 2019; 169: 20–24.

Mari L, Shelton GD, De Risio L. Distal polyneuropathy in an adult Birman cat with toxoplasmosis. *J Feline Med Surg Open Reports* 2016; 2: 1–6.

Márquez M, Ródenas S, Molin J, Rabanal RM, Fondevila D, Añor S, Pumarola M. Protothecal pyogranulomatous meningoencephalitis in a dog without evidence of disseminated infection. *Vet Rec* 2012; 171: 100.

Márquez M, Pedregosa JR, López J, Marco-salazar P, Fondevila D, Pumarola M. Leishmania amastigotes in the central nervous system of a naturally infected dog. 2013;

Martella V, Elia G, Buonavoglia C. Canine Distemper Virus. *Vet Clin North Am - Small Anim Pract* 2008; 38: 787–797.

Martin R, Sospedra M, Eiermann T, Olsson T. Multiple sclerosis: doubling down on MHC. *Trends Genet* 2021; 37: 784–797.

Martinez-Anton L, Marena M, Firestone SM, Bushell RN, Child G, Hamilton AI, Long SN, Le Chevoir MAR. Investigation of the Role of Campylobacter Infection in Suspected Acute Polyradiculoneuritis in Dogs. *J Vet Intern Med* 2018; 32: 352–360.

Matiasek K, Pfaff F, Weissenböck H, Wylezich C, Kolodziejek J, Tengstrand S, Ecke F, Nippert S, Starcky P, Litz B, Nessler J, Wohlsein P, Baumbach C, Mundhenk L, Aebischer A, Reiche S, Weidinger P, Olofsson KM, Rohdin C, Weissenbacher-Lang C, Matt J, Rosati M, Flegel T, Hörnfeldt B, Höper D, Ulrich RG, Nowotny N, Beer M, Ley C, Rubbenstroth D. Mystery of fatal ‘staggering disease’ unravelled: novel rustrela virus causes severe meningoencephalomyelitis in domestic cats. *Nat Commun* 2023; 14: 1–14.

Matiasek LA, Feliu-Pascual AL, Shelton DG, De Risio L, Matiasek K. Axonal neuropathy with unusual clinical course in young Snowshoe cats. *J Feline Med Surg* 2009; 11: 1005–1010.

Matsuki N, Fujiwara K, Tamahara S, Uchida K, Matsunaga S, Nakayama H, Doi K, Ogawa H, Ono K. Prevalence of autoantibody in cerebrospinal fluids from dogs with various CNS diseases. *J Vet Med Sci* 2004; 66: 295–297.

McKerrell RE. Primary hyperoxaluria (L-glyceric aciduria) in the cat: a newly recognised inherited disease. *Vet Rec* 1989; 125: 31–34.

Menaut P, Landart J, Behr S, Lanore D, Trumel C. Treatment of 11 dogs with meningoencephalomyelitis of unknown origin with a combination of prednisolone and cytosine arabinoside. *Vet Rec* 2008; 162: 241–245.

Mercier M, Barnes Heller HL. Efficacy of glucocorticoid monotherapy for treatment of canine meningoencephalomyelitis of unknown etiology: a prospective study in 16 dogs. *Vet Med Sci* 2015; 1: 16–22.

von Messling V, Springfield C, Devaux P, Cattaneo R. A Ferret Model of Canine Distemper Virus Virulence and Immunosuppression. *J Virol* 2003; 77: 12579–12591.

Missailidis S. *Anticancer Therapeutics*. 288–297.

Miyake H, Inoue A, Tanaka M, Matsuki N. Serum glial fibrillary acidic protein as a specific marker for necrotizing meningoencephalitis in pug dogs. *J Vet Med Sci* 2013; 75: 1543–1545.

Mizisin AP, Shelton GD, Burgers ML, Powell HC, Cuddon PA. Neurological Complications Associated with Spontaneously Occurring Feline Diabetes Mellitus. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002; 61: 872–884.

Moirano SJ, Dewey CW, Wright KZ, Cohen PW. Survival times in dogs with presumptive intracranial gliomas treated with oral lomustine: A comparative retrospective study (2008-2017). *Vet Comp Oncol* 2018; 16: 459–466.

Moreau P, Hugon J, Leboutet M, Vandevide M. Peripheral and central distal axonopathy of suspected inherited origin in Birman cats. *Acta Neuropathol* 1991; 82: 143–46.

Morganti G, Rigamonti G, Marchesi MC, Maggi G, Angeli G, Moretta I, Brustenga L, Diaferia M, Veronesi F. *Toxoplasma gondii* and *Neospora caninum* infection in epileptic dogs. *J Small Anim Pract* 2024; 65: 631–636.

Muñana KR, Luttgen PJ. Prognostic factors for dogs with granulomatous meningoencephalomyelitis: 42 Cases (1982-1996). *J Am Vet Med Assoc* 1998; 212: 1902–1906.

Nazifi S, Karimi I, Hosseini Nezhad M, Hosseini F, Esmailnezhad Z. Evaluation of haematological, serum biochemical and cerebrospinal fluid parameters in experimental bacterial meningoencephalitis in the dog. *Comp Clin Path* 2006; 15: 44–48.

Negrin A, Lamb CR, Cappello R, Cherubini GB. Results of magnetic resonance imaging in 14 cats with meningoencephalitis. *J Feline Med Surg* 2007; 9: 109–116.

Negrin A, Spencer S, Cherubini GB. Feline meningoencephalomyelitis of unknown origin: A retrospective analysis of 16 cases. *Can Vet J* 2017; 58: 1073–1080.

Negrin A, Cherubini GB, Steeves E. *Angiostrongylus vasorum* causing meningitis and detection of parasite larvae in the cerebrospinal fluid of a pug dog. *J Small Anim Pract* 2008; 49: 468–471.

Nessler J, Wohlsein P, Junginger J, Hansmann F, Erath J, Söbbeler F, Dziallas P, Tipold A. Meningoencephalomyelitis of Unknown Origin in Cats: A Case Series Describing Clinical and Pathological Findings. *Front Vet Sci* 2020; 7: 291.

Nivy R, Hahn S, Perl S, Karnieli A, Karnieli O, Aroch I. A fatal outbreak of parvovirus infection: First detection of canine parvovirus type 2c in Israel with secondary *Escherichia coli* septicemia and meningoencephalitis. *Isr J Vet Med* 2011; 66: 96–102.

Nuhsbaum MT, Powell CC, Gionfriddo JR, Cuddon PA. Treatment of granulomatous meningoencephalomyelitis in a dog. *Vet Ophthalmol* 2002; 5: 29–33.

Nygren TM, Pilic A, Böhmer MM, Wagner-Wiening C, Wichmann O, Harder T, Hellenbrand W. Tick-Borne Encephalitis Risk Increases with Dog Ownership, Frequent Walks, and Gardening: A Case-Control Study in Germany 2018–2020. *Microorganisms* 2022; 10: 1–13.

O'Neill EJ, Merrett D, Jones B. Granulomatous meningoencephalomyelitis in dogs: A review. *Ir Vet J* 2005; 58: 86–92.

O'Toole TE, Sato AF, Rozanski EA. Cryptococcosis of the central nervous system in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 2003; 222: 1722–1725.

Oshima A, Ito D, Katakura F, Miyamae J, Okano M, Nakazawa M, Kanazono S, Moritomo T, Kitagawa M. Dog leukocyte antigen class II alleles and haplotypes associated with meningoencephalomyelitis of unknown origin in Chihuahuas. *J Vet Med Sci* 2023; 85: 62–70.

Pakozdy A, Leschnik M, Kneissl S, Gumpenberger M, Gruber A, Tichy A, Thalhammer JG. Improved survival time in dogs with suspected GME treated with ciclosporin. *Vet Rec* 2009; 164: 89–91.

Park ES, Uchida K, Nakayama H. Th1-, Th2-, and Th17-Related Cytokine and Chemokine Receptor mRNA and Protein Expression in the Brain Tissues, T Cells, and Macrophages of Dogs With Necrotizing and Granulomatous Meningoencephalitis. *Vet Pathol* 2013; 50: 1127–1134.

Pedersen N, Liu H, Millon L, Greer K. Dog leukocyte antigen class II-associated genetic risk testing for immune disorders of dogs: Simplified approaches using pug dog necrotizing meningoencephalitis as a model. *J Vet Diagnostic Investig* 2011; 23: 68–76.

Percy DH, Olander HJ, Carmichael LE. Encephalitis in the Newborn Pup due to a Canine Herpesvirus. *Vet Pathol* 1968; 5: 135–145.

Pfeffer M, Dobler G. Tick-borne encephalitis virus in dogs - Is this an issue? *Parasites and Vectors* 2011; 4: 1–8.

Phillips TR, Prospero-Garcia O, Wheeler DW, Wagaman PC, Lerner DL, Fox HS, Whalen LR, Bloom FE, Elder JH, Henriksen SJ. Neurologic dysfunctions caused by a molecular clone of feline immunodeficiency virus, FIV-PPR. *J Neurovirol* 1996; 2: 388–396.

Von Praun F, Matiasek K, Grevel V, Alef M, Flegel T. Magnetic resonance imaging and pathologic findings associated with necrotizing encephalitis in two Yorkshire terriers. *Vet Radiol Ultrasound* 2006; 47: 260–264.

Prümmer JK, Stein VM, Marti E, Lutterotti A, Jelcic I, Schüpbach-Regula G, Buch T, Maiolini A. Assessment of oligoclonal bands in cerebrospinal fluid and serum of dogs with meningoencephalitis of unknown origin. *PLoS One* 2023; 18: 1–16.

Qin N, Lye G, Mathis K, Stewart G. Successful intraoperative ultrasound-guided retrieval of intracranial grass seed foreign body in a 4-month-old puppy. *Vet Radiol Ultrasound* 2023; 64: E88–E92.

Radaelli ST, Platt SR. Bacterial meningoencephalomyelitis in dogs: A retrospective study of 23 cases (1990-1999). *J Vet Intern Med* 2002; 16: 159–163.

Rajabally YA, Fowle AJ, Van den Bergh PYK. Which criteria for research in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy? An analysis of current practice. *Muscle and Nerve* 2015; 51: 932–933.

Rand JS, Parent J, Percy D, Jacobs R. Clinical, cerebrospinal fluid, and histological data from Twenty-Seven Cats With Primary Inflammatory Disease of the Central Nervous System. *Can Vet J* 1986; 35: 103–110.

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: 223–229.

Read RW, Rodriguez DB, Summers BA. West Nile virus encephalitis in a dog. *Vet Pathol* 2005; 42: 219–222.

Report C. External Hydrocephalus in a Dog. *J Am Anim Hosp Assoc* 2002; 563–567.

Ripellino P, Ventura E, Querol L, Gobbi C. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with hypertrophic nerves. *J Peripher Nerv Syst* 2021; 26: 227–230.

De Risio L, Bhatti S, Muñana K, Penderis J, Stein V, Tipold A, Berendt M, Farquhar R, Fischer A, Long S, Mandigers PJJ, Matiasek K, Packer RMA, Pakozdy A, Patterson N, Platt S, Podell M, Potschka H, Battle MP, Rusbridge C, Volk HA. International veterinary epilepsy task force consensus proposal: Diagnostic approach to epilepsy in dogs. *BMC Vet Res* 2015; 11: 148.

Roelandt S, Heyman P, De Filette M, Vene S, Van Der Stede Y, Caij AB, Tavernier P, Dobby A, De Bosschere H, Vyt P, Meersschaert C, Roels S. Tick-borne encephalitis virus seropositive dog detected in Belgium: Screening of the canine population as sentinels for public health. *Vector-Borne Zoonotic Dis* 2011; 11: 1371–1376.

Rohdin C, Ljungvall I, Jäderlund KH, Svensson A, Lindblad-Toh K, Häggström J. Assessment of glial fibrillary acidic protein and anti-glial fibrillary acidic protein autoantibody concentrations and necrotising meningoencephalitis risk genotype in dogs with pug dog myelopathy. *Vet Rec* 2024; 194: 3895.

Rosen S, Benedicenti L, Petesch S, Reetz J, Galban EM. Case Report: Mineralized Pulmonary Artery Thrombi in Two Dogs Treated for Meningoencephalitis of Unknown Origin. *Front Vet Sci* 2020; 7: 1–7.

Royaux E, Corbetta D, Czerwińska M, Gosling F, Genain MA. Clinicopathological and diagnostic imaging findings in a dog with neurocandidiasis. *J Vet Intern Med* 2024; 38: 2362–2367.

Rutter CR, Rozanski EA, Sharp CR, Powell LL, Kent M. Outcome and medical management in dogs with lower motor neuron disease undergoing mechanical ventilation: 14 cases (2003-2009). *J Vet Emerg Crit Care* 2011; 21: 531–541.

Saey V, Vanhaesebrouck A, Maes S, Van Simaey L, Van Ham L, Deschaght P, Ducatelle R. Granulomatous meningoencephalitis associated with *Sporobolomyces roseus* in a dog. *Vet Pathol* 2011; 48: 1158–1160.

Safra N, Pedersen NC, Wolf Z, Johnson EG, Liu HW, Hughes AM, Young A, Bannasch DL. Expanded dog leukocyte antigen (DLA) single nucleotide polymorphism (SNP) genotyping reveals spurious class II associations. *Vet J* 2011; 189: 220–226.

Sakurai M, Azuma K, Nagai A, Fujioka T, Sunden Y, Shimada A, Morita T. Neurolymphomatosis in a cat. *J Vet Med Sci* 2016; 78: 1063–1066.

Salvadori C, Gandini G, Ballarini A, Cantile C. Protothecal granulomatous meningoencephalitis in a dog. *J Small Anim Pract* 2008; 49: 531–535.

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: 553–559.

Schaudien D, Polizopoulou Z, Koutinas A, Schwab S, Porombka D, Baumgärtner W, Herden C. Leukoencephalopathy associated with parvovirus infection in Cretan hound puppies. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 3169–3175.

Schoeman JP. Feline distal aortic thromboembolism: A review of 44 cases (1990-1998). *J Feline Med Surg* 1999; 1: 221–231.

Schrauwen I, Barber RM, Schatzberg SJ, Siniard AL, Corneveaux JJ, Porter BF, Vernau KM, Keesler RI, Matiasek K, Flegel T, Miller AD, Southard T, Mariani CL, Johnson GC, Huentelman MJ. Identification of novel genetic risk loci in maltese dogs with necrotizing meningoencephalitis and evidence of a shared genetic risk across toy dog breeds. *PLoS One* 2014; 9: e112755.

Schultz RM, Johnson EG, Wisner ER, Brown NA, Byrne BA, Sykes JE. Clinicopathologic and Diagnostic Imaging Characteristics of Systemic Aspergillosis in 30 Dogs. *J Vet Intern Med* 2008; 22: 851–859.

Schwab S, Herden C, Seeliger F, Papaioannou N, Psalla D, Polizopoulou Z, Baumgärtner W. Non-suppurative Meningoencephalitis of Unknown Origin in Cats and Dogs: an Immunohistochemical Study. *J Comp Pathol* 2007; 136: 96–110.

Shibuya M, Matsuki N, Fujiwara K, Imajoh-Ohmi S, Fukuda H, Pham NT, Tamahara S, Ono K. Autoantibodies against Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) in cerebrospinal fluids from pug dogs with necrotizing meningoencephalitis. *J Vet Med Sci* 2007; 69: 241–245.

Sievert C, Richter H, Beckmann K, Kircher PR, Carrera I. Comparison between proton magnetic resonance spectroscopy findings in dogs with tick-borne encephalitis and clinically normal dogs. *Vet Radiol Ultrasound* 2016; 58: 53–61.

Singh M, Foster DJ, Child G, Lamb WA. Inflammatory cerebrospinal fluid analysis in cats: Clinical diagnosis and outcome. *J Feline Med Surg* 2005; 7: 77–93.

Smith PM, Stalin CE, Shaw D, Granger N, Jeffery ND. Comparison of two regimens for the treatment of meningoencephalomyelitis of unknown etiology. *J Vet Intern Med* 2009; 23: 520–526.

Smith SA, Tobias AH. Feline arterial thromboembolism: An update. *Vet Clin North Am - Small Anim* 2004; 34: 1245–1271.

Snowden KF, Lewis BC, Hoffman J, Mansell J. Encephalitozoon cuniculi infections in dogs: a case series. *J Am Anim Hosp Assoc* 2009; 45: 225–231.

Song JH, Moon JH, Kim HS, Sur JH, Park C, So KM, Jung DI. Acute progress of necrotizing meningoencephalitis in a dog; serial clinical observation, magnetic resonance imaging, and histopathological findings. *J Vet Clin* 2016; 33: 290–294.

Song JH, Yu DH, Lee HC, Hwang TS, Kim YJ, An SJ, Jung DI. Evaluation of treatment with a combination of mycophenolate mofetil and prednisolone in dogs with meningoencephalomyelitis of unknown etiology: A retrospective study of 86 cases (2009-2017). *BMC Vet Res* 2020; 16: 1–12.

Song RB, Vitullo CA, da Costa RC, Daniels JB. Long-term survival in a dog with meningoencephalitis and epidural abscessation due to *Actinomyces* species. *J Vet Diagnostic Investig* 2015; 27: 552–557.

Spitzbarth I, Schenk HC, Tipold A, Beineke A. Immunohistochemical characterization of inflammatory and glial responses in a case of necrotizing leucoencephalitis in a french bulldog. *J Comp Pathol* 2010; 142: 235–241.

Staatz CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolate in solid organ transplant recipients. *Clin Pharmacokinet* 2007; 46: 13–58.

Stadtbäumer K, Leschnik MW, Nell B. Tick-borne encephalitis virus as a possible cause of optic neuritis in a dog. *Vet Ophthalmol* 2004; 7: 271–277.

Stee K, Broeckx BJG, Targett M, Gomes SA, Lowrie M. Cytosine arabinoside constant rate infusion without subsequent subcutaneous injections for the treatment of dogs with meningoencephalomyelitis of unknown origin. *Vet Rec* 2020; 187: 98.

Stumpo M, Foschini MP, Poppi M, Cenacchi G, Martinelli P. Hypertrophic inflammatory neuropathy involving bilateral brachial plexus. *Surg Neurol* 1999; 52: 458–465.

Suzuki M, Said G. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. *Contemp Clin Neurosci* 2019; 737–764.

Suzuki M, Uchida K, Morozumi M, Yanai T, Nakayama H, Yamaguchi R, Tateyama S. A comparative pathological study on granulomatous meningoencephalomyelitis and central malignant histiocytosis in dogs. *J Vet Med Sci* 2003; 65: 1319–1324.

Talarico LR, Schatzberg SJ. Idiopathic granulomatous and necrotising inflammatory disorders of the canine central nervous system: A review and future perspectives. *J Small Anim Pract* 2010; 51: 138–149.

Taulescu MA, Negoescu A, Ungur A, Toma C, Ionică AM, Gal C, Sandu I, Buzdea A, Tutuneanu A, Turcitu M, Horvat IE, Deak G. Is the *Angiostrongylus vasorum* infection in domestic dogs underestimated or misdiagnosed? A comprehensive presentation of four lethal cases. *Front Vet Sci* 2023; 10: 1146713.

Tedesco D, Haragsim L. Cyclosporine: A Review. *J Transplant* 2012; 2012: 1–7.

Timmann D, Konar M, Howard J, Vandeveld M. Necrotising encephalitis in a French bulldog. *J Small Anim Pract* 2007; 48: 339–342.

Tipold A, Fatzer R, Jaggy A, Zurbriggen A, Vandeveld M. Necrotizing encephalitis in Yorkshire terriers. *J Small Anim Pract* 1993; 34: 623–628.

Toda Y, Matsuki N, Shibuya M, Fujioka I, Tamahara S, Ono K. Glial fibrillary acidic protein (GFAP) and anti-GFAP autoantibody in canine necrotising meningoencephalitis. *Vet Rec* 2007; 161: 261–264.

Tolbert A, Weyna A, Sakamoto K, Perlini M, Platt S. Magnetic resonance imaging and pathological characteristics of *Cladophialophora* encephalitis in a young dog. *Vet Rec Case Reports* 2023; 11: 2–6.

Troxel MT. Infectious Neuromuscular Diseases of Dogs and Cats. *Top Companion Anim Med* 2009; 24: 209–220.

Tun AE, Benedicenti L, Galban EM. *Pasteurella Multocida* meningoencephalomyelitis in a dog secondary to severe periodontal disease. *Clin Case Reports* 2018; 6: 1137–1141.

Uchida K, Park E, Tsuboi M, Chambers JK, Nakayama H. Pathological and immunological features of canine necrotising meningoencephalitis and granulomatous meningoencephalitis. *Vet J* 2016; 213: 72–77.

Uchida K, Hasegawa T, Ikeda M, Yamaguchi R, Tateyama S. Detection of an autoantibody from pug dogs with necrotizing encephalitis (pug dog encephalitis). *Vet Pathol* 1999; 36: 301–307.

Ülgen S, Akdoğan A, Bayrakal A, Bakırel U, Koenhems L, Aslan M. Clinical Toxoplasmosis in Cats: A Cohort Study. *Harran Üniversitesi Vet Fakültesi Derg* 2019; 8: 162–167.

Uriarte A, Thibaud JL, Gnirs K. Lomustine treatment in non-infectious meningoencephalitis in 8 dogs. In: *Proceedings of the 20th annual symposium of the ESVN/ECVN, Bern, Switzerland. J.Vet.Intern.Med.*, p. 509.

Vandeveld M, Jaggy A. Neurological manifestations distemper virus infect &. 1982; 1761:.

Viñuelas J, Garc M, Ferrando L, Navarrete I. Meningeal leishmaniosis induced by *Leishmania infantum* in naturally infected dogs. 2001; 101: 23–27.

Volk HA, Shihab N, Matiasek K. Neuromuscular disorders in the cat: Clinical approach to weakness. *J Feline Med Surg* 2011; 13: 837–49.

Vucic S, Kiernan MC, Cornblath DR. Guillain-Barré syndrome: An update. *J Clin Neurosci* 2009; 16: 733–741.

Wang M, Wu Y, Culver DG, Glass JD. Pathogenesis of Axonal Degeneration : Parallels Between Wallerian Degeneration and Vincristine Neuropathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 2000; 59: 599–606.

Weissenbock H, Nowotny N, Caplazi P, Kolodziejek J, Ehrensperger F. Borna disease in a dog with lethal meningoencephalitis. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 2127–2130.

Wenger, D. A.; Sattler, M.; Kudoh, T.; Snyder, S. P.; Kingston RS. Niemann-Pick Disease: a genetic model in Siamese Cats. *Science (80-)* 1980; 208: 1471–1473.

Windsor R, Stewart SD, Talboom J, Lewis C, Naymik M, Piras IS, Keller S, Borjesson DL, Clark G, Khanna C, Huentelman M. Leukocyte and cytokine variables in asymptomatic Pugs at genetic risk of necrotizing meningoencephalitis. *J Vet Intern Med* 2021; 35: 2846–2852.

Windsor R, Stewart S, Schmidt J, Mosqueda M, Piras I, Keller SM, Steinmetz B, Borjesson DL, Huentelman M, Khanna C. A potential early clinical phenotype of necrotizing meningoencephalitis in genetically at-risk pug dogs. *J Vet Intern Med* 2022; 36: 1382–1389.

Wong MA, Hopkins AL, Meeks JC, Clarke JD. Evaluation of treatment with a combination of azathioprine and prednisone in dogs with meningoencephalomyelitis of undetermined etiology: 40 cases (2000-2007). *J Am Vet Med Assoc* 2010; 237: 929–935.

Woolcock AD, Wang A, Haley A, Kent M, Creevy KE, Platt SR. Treatment of canine meningoencephalomyelitis of unknown aetiology with mycophenolate mofetil and corticosteroids: 25 cases (2007–2012). *Vet Med Sci* 2016; 2: 125–135.

Yuki N, Hartung H. Guillain–Barré Syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366: 2294–304.

Zarfoss M, Schatzberg S, Venator K, Cutter-Schatzberg K, Cuddon P, Pintar J, Weinkle T, Scarlett J, DeLahunta A. Combined cytosine arabinoside and prednisone therapy for meningoencephalitis of unknown aetiology in 10 dogs. *J Small Anim Pract* 2006; 47: 588–595.

Zhang S, Wu M, Peng C, Zhao G, Gu R. GFAP expression in injured astrocytes in rats. *Exp Ther Med* 2017; 14: 1905–1908.

Zwicklbauer K, Krentz D, Bergmann M, Felten S, Dorsch R, Fischer A, Hofmann-Lehmann R, Meli ML, Spiri AM, Alberer M, Kolberg L, Matiasek K, Zablotski Y, von Both U, Hartmann K. Long-term follow-up of cats in complete remission after treatment of feline infectious peritonitis with oral GS-441524. *J Feline Med Surg* 2023; 25:25:

VIII. DANKSAGUNGEN

Erst einmal möchte ich mich bei meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Andrea Fischer bedanken für die Ermöglichung dieser Arbeit. Vielen Dank für die Unterstützung bei deren Umsetzung sowie die vielen Telefonate und Treffen sowie Denkanstöße.

Bei Prof. Dr. Katrin Hartmann möchte ich mich für Möglichkeit bedanken, an der Kleintierklinik der LMU promovieren zu dürfen.

Bei dem Team von Laboklin GmbH möchte ich mich herzlich bedanken für die gute Zusammenarbeit und Unterstützung sowie dafür, dass uns die Daten zur Auswertung zur Verfügung gestellt wurden. Hier gilt mein Dank insbesondere Frau Alexandra Kehl für die vielen Telefonate, E-Mails sowie Unterstützung bei der Veröffentlichung der NME-Publikation.

Bei Herrn Prof. Kaspar Matiasek und Marco Rosati bedanke ich mich für seinen Einsatz bei der Polyneuropathie-Publikation. Vielen Dank für die zahlreichen Denkanstöße und die fachlichen Beiträge zu dieser Arbeit.

Ich danke außerdem allen Züchtern, Hundebesitzern und Tierärzten, die an diesen beiden Studien teilgenommen haben.

Weiter möchte ich mich bei dem ganzen neurologischen Team der Kleintierklinik der LMU bedanken, die mich immer unterstützt haben. Mein besonderer Dank gilt hier Frau Dr. Gesine Buhmann, die mich bei allem stets ermutigt und motiviert hat!

Der größte Dank geht an meine Familie, meinen Freund und meine Tiere. Sie haben immer an mich geglaubt, mich in jeder schwierigen Situation unterstützt und mich (mal mehr und mal weniger) ermutigt weiterzumachen. Ohne euch hätte ich es nicht geschafft und dafür bin ich euch sehr dankbar.