

# FISIOPATOLOGIA E NEUROIMMUNOLOGIA DELLA MENINGITE BATTERICA\*

D.A. BRASS, MS, DVM

Iowa State University

Il sistema nervoso centrale è protetto dai danni di natura meccanica e funzionale da cranio, colonna vertebrale, meningi e da un meccanismo di barriera che impedisce il libero ingresso di sostanze dal circolo ematico sistemico.<sup>1</sup> Le meningi sono le membrane fibrose che ricoprono l'encefalo e il midollo spinale e sono rappresentate da dura madre (o pachimeninge), aracnoide e pia madre (le ultime due vengono indicate come pia-aracnoide o leptomeningi). La meningite è una condizione infiammatoria a carico di queste strutture. Il processo infiammatorio limitato alla dura madre viene definito pachimeningite e può coesistere con infezioni subdurali o epidurali. La leptomeningite è l'infiammazione dell'aracnoide e della pia madre e può essere accompagnata da essudazione purulenta nello spazio subaracnoideo.

A causa della stretta associazione fra meningi e parenchima neurale sottostante, lo stato infiammatorio di un settore può essere associato ad un'analogia condizione a carico dell'altro.<sup>2</sup> Il termine *meningoencefalite* indica la coesistenza di un processo infiammatorio encefalico, mentre *meningomielite* si riferisce al cointeressamento del midollo spinale. La definizione *meningoencefalomielite* viene utilizzata quando siano coinvolte le tre strutture contemporaneamente.<sup>3</sup>

## ANATOMIA DELLE MENINGI

Nel cranio, la dura madre è composta da due strati, di cui uno esterno, endostale, che aderisce intimamente alle ossa craniche ed uno interno, meningeo. I due strati sono in stretta apposizione, ad eccezione delle sedi occupate dai seni venosi. Dallo strato meningeo originano diversi sepimenti, fra cui la falce cerebrale, il tentorio cerebellare e la sella diaframmatica. La membrana meningea, attraversando il foramen magnum, si estende a rivestire il midollo spinale dove non aderisce strettamente al periostio vertebrale, essendone separata dalla cavità epidurale occupata da grasso.<sup>4</sup>

L'aracnoide è una membrana avascolare, separata dalla dura madre sovrastante da uno spazio virtuale denominato cavità subdurale. L'aracnoide che risiede in cavità cranica e quella che riveste il midollo spinale sono in continuità attraverso il foramen magnum. La pia madre è la membrana sottile che aderisce alla superficie encefalica e al midollo spinale. Questa struttura altamente vascolarizzata segue i profili dei solchi e delle circonvoluzioni degli emisferi cerebrali e dei fogli cerebellari. La pia madre encefalica è in continuità con quella midollare attraverso il foramen magnum.

Dall'aracnoide si dipartono trabecole sottili che raggiungono la pia madre. La cavità delimitata da tali strutture costituisce lo spazio subaracnoideo ripieno di liquido cerebrospinale. Le evaginazioni dell'aracnoide e del relativo segmento di spazio subaracnoideo all'interno di un seno venoso vengono definite villi aracnoidei. I raggruppamenti di villi aracnoidei (o granulazioni aracnoidee) svolgono funzioni di assorbimento del liquido cerebrospinale. Le granulazioni aracnoidee agiscono quali valvole a sfera, consentendo il passaggio del liquido cerebrospinale all'interno dei seni venosi quando la pressione di tale liquido superi quella venosa.<sup>4</sup>

## BARRIERE EMATO-ENCEFALICHE

La composizione del liquido cerebrospinale e dei liquidi encefalici extracellulari differisce da quella del plasma. Un sistema di barriera isola il sistema nervoso centrale da quello vascolare periferico, mantenendo l'omeostasi del primo entro limiti ristretti nonostante le ampie variazioni che si verificano in periferia. I sistemi di barriera svolgono funzioni di trasporto attivo, diffusione facilitata e secrezione.<sup>5-8</sup> Pertanto, il liquido cerebrospinale non è semplicemente un ultrafiltrato apteico di sangue periferico. Queste barriere assicurano un grado di regolazione omeostatica molto più raffinato di quello agente a livello sistemico. Questo assume notevole importanza per garantire una funzionalità neuronale normale e per evitare che sostanze potenzialmente nocive possano raggiungere l'encefalo.<sup>1,9,10</sup>

\* Da "The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian" Vol. 16, N. 1, gennaio 1994, 45. Con l'autorizzazione dell'Editore.

Sono state descritte sia una barriera emato-encefalica che una barriera fra sangue e liquido cerebrospinale, benché alcuni ricercatori le considerino funzionalmente sovrapponibili per via dell'equilibrio esistente fra liquido extracellulare encefalico e liquido cerebrospinale. Le basi morfologiche della barriera emato-encefalica risiedono nella continuità delle tight junctions (zonulae occludens) delle cellule endoteliali che costituiscono i capillari encefalici. Queste strutture impediscono il passaggio transcappilare di molecole polari di dimensioni comprese fra gli ioni e le proteine. Sono assenti passaggi transendoteliali evidenti rappresentati da fenestrazioni o vescicole intracellulari. Questi aspetti anatomici delle cellule endoteliali encefaliche forniscono una barriera cellulare continua fra sangue e liquido extracellulare encefalico.

La presenza di tight junctions fra cellule adiacenti non è una caratteristica di ogni endotelio encefalico. Le aree di encefalo in cui è nota l'assenza di un sistema di barriera comprendono ipofisi, eminenza mediana, area postrema, recessi preottici, parafisi, epifisi ed endotelio del plesso coroideo.<sup>10,11</sup> In queste zone, la morfologia dei capillari è essenzialmente sovrapponibile a quella dei capillari della circolazione sistemica, con tight junctions discontinue e possibile presenza di vescicole del plasmalemma e fenestrazioni. L'assenza della barriera emato-encefalica in alcune aree cerebrali può essere correlata alla regolazione di feed-back svolta da ormoni peptidici.<sup>10</sup>

Lo sviluppo della barriera emato-encefalica può dipendere dal microambiente vascolare locale. Quando i vasi della pia madre penetrano nel neuropilo del parenchima

neuronale e si dividono in capillari, perdono il rivestimento costituito dalla membrana meningea e vengono circondati quasi completamente dalle espansioni terminali dei processi astrocitici. Queste strutture non rappresentano di per sé un componente della barriera; infatti, fra le stesse e le cellule endoteliali è consentito il passaggio di molecole di dimensioni relativamente elevate. Tuttavia, a motivo dell'intima associazione con i capillari encefalici, si ritiene che le espansioni terminali svolgano un ruolo nel conferire e mantenere le caratteristiche della barriera capillare.<sup>12-16</sup>

La struttura del plesso coroideo contiene un ulteriore sistema di barriera encefalica. Il plesso è presente in tutti i ventricoli encefalici ed è composto principalmente da anse arteriolari e capillari, alcune fibre muscolari lisce e un epitelio cubico monostratificato con funzioni secretorie (Fig. 1). L'endotelio del plesso coroideo è fenestrato. Al contrario, le singole cellule epiteliali sono unite da tight junctions, che nel complesso formano la barriera fra sangue e liquido cerebrospinale. La superficie apicale di queste cellule è in contatto con il liquido cerebrospinale, mentre la superficie basale è contrapposta ai capillari fenestrati. Pertanto, l'epitelio del plesso coroideo occupa una posizione di collegamento fra liquido cerebrospinale, circolo ematico sistemico e sistema immunitario.<sup>17</sup>

## VIE DI INFEZIONE

L'infiammazione meningea può essere provocata da processi infettivi e non infettivi. Questi ultimi comprendono affezioni meningee idiopatiche quali meningiti rispondenti agli steroidi, vasculiti necrotizzanti, meningoencefalomieliti piogranulomatose, meningoencefalomieliti eosinofile e meningoencefalomieliti granulomatose.<sup>18</sup> Il processo infiammatorio può anche avere origine iatrogena in seguito alla somministrazione di sostanze nocive, fra cui chemioterapici e agenti di contrasto inoculati nello spazio subaracnoideo per la realizzazione delle mielografie.<sup>19</sup>

Nel riquadro vengono elencati i fattori di rischio estrinseci che aumentano le probabilità di infezioni a carico del sistema nervoso centrale e del liquido cerebrospinale e che costituiscono vie comuni di infezione meningea.<sup>20,21</sup> Anche i fattori intrinseci all'ospite possono svolgere un ruolo nello sviluppo di meningiti infettive primarie, soprattutto attraverso l'alterazione dello stato immunitario.<sup>20,21</sup> Esiste anche la possibilità di infezione iatrogena conseguente al prelievo di liquido cerebrospinale.

Fra i vari microrganismi che possono infettare il sistema nervoso centrale, quelli neurotropi colpiscono principalmente il parenchima neuronale provocando la comparsa di encefaliti con coinvolgimento secondario delle meningi. La meningite primaria generalmente è sostenuta da microrganismi non neurotropi con interessamento parenchimale secondario.<sup>22,23</sup>

Nel cane e nel gatto, la meningite batterica non è un evento comune e l'isolamento di microrganismi nel liquido cerebrospinale è raro. Nei soggetti con meningiti batteriche accertate all'esame colturale è possibile riscontrare un focus primario di infezione in altre regioni dell'organismo oppure possono essere presenti affezioni sistemiche. I microrganismi che vengono isolati con maggiore frequenza nel liquido cerebrospinale prelevato in cani e gatti sono

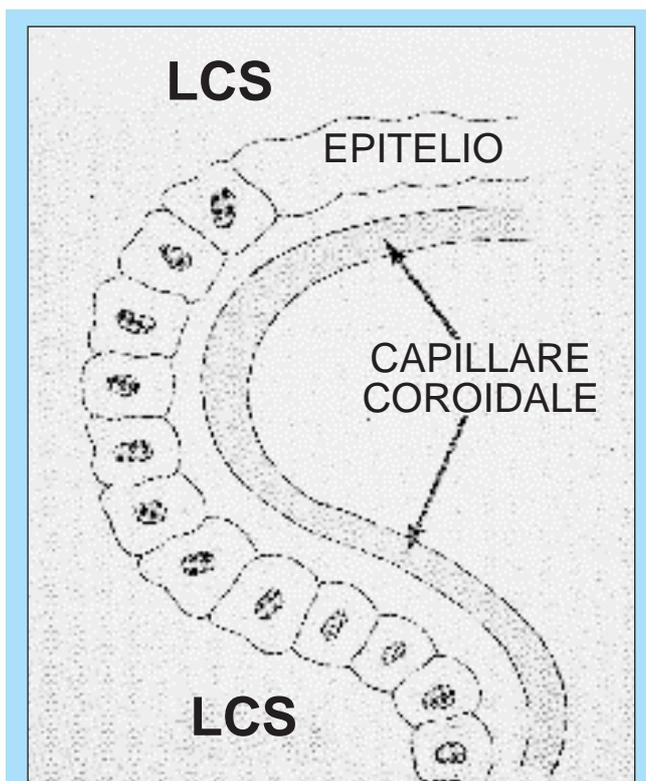


FIGURA 1 - Schema semplificato della struttura del plesso coroideo. LCS = liquido cerebrospinale. (Da Nathanson JA: *The blood-cerebrospinal fluid barriers as an immune surveillance system: Functions of the choroid plexus. Prog Neurol Endocrinol Immunol* 2(3-4):96, 1989. Riprodotto con autorizzazione.)

rappresentati da *Staphylococcus species*, *Pasteurella multocida*, *Actinomyces species* e *Nocardia species*.<sup>22,23</sup> I microrganismi anaerobi riscontrati comprendono *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus* e *Eubacterium*.<sup>24</sup> Le emocolture possono fornire risultati positivi anche in caso di negatività delle colture di liquido cerebrospinale.<sup>22,23</sup>

Al contrario, l'incidenza annuale della meningite batterica nella popolazione umana degli Stati Uniti è compresa fra 4,6 e 10 casi su 100.000 soggetti all'anno. L'affezione provoca annualmente più di 2000 decessi.<sup>25</sup> Nei pazienti umani con meningite batterica, le colture allestite con campioni di liquido cerebrospinale forniscono esiti positivi nel 70% - 90% dei casi e il 40% - 60% dei soggetti presenta anche positività dell'esame emocolturale.

## SEGNI CLINICI

I segni clinici dei processi infettivi o infiammatori a carico del sistema nervoso centrale generalmente dipendono dalla sede anatomica della lesione piuttosto che dalla natura del processo stesso. In quest'ottica, manifestazioni cliniche analoghe possono derivare da neuropatie centrali di diversa origine.

I segni tipici della meningite comprendono dolore spinale ed iperestesia, spesso a carattere diffuso. Il risentimento algico è correlato alla ricca innervazione delle meningi e si può manifestare con rigidità cervicale e toracolombare, riluttanza a caricare gli arti o a camminare, atteggiamento rigido con inarcamento del dorso e resistenza ai movimenti passivi impressi a testa, collo e arti.<sup>26</sup> Il dolore può essere generalizzato e facilmente confuso con fenomeni di artralgia e mialgia.

A causa dell'intimo rapporto esistente fra meningi e parenchima neuronale sottostante, la meningite può indurre la comparsa di meningoencefaliti o meningomieliti secondarie accompagnate dai relativi segni neurologici.<sup>20</sup> La meningite può essere associata a processi di vasculite e di necrosi vascolare, soprattutto a carico dei vasi che decorrono nello spazio subaracnoideo. Ne può conseguire una riduzione del calibro dei vasi con formazione di trombi e fenomeni infartuali da cui derivano necrosi focali del parenchima neurale.

L'organizzazione dell'essudato infiammatorio può provocare l'ostruzione dei ventricoli cerebrali con conseguente idrocefalia e innalzamento della pressione intracranica. Questa ipertensione accresce le probabilità di sviluppo di un'ernia cerebrale acuta oppure induce disturbi funzionali a livello del tronco encefalico con conseguente alterazione dell'attività cardiaca e respiratoria.

La presenza di essudato può anche agire quale massa extradurale che comprime il midollo spinale inducendo la comparsa di manifestazioni che suggeriscono una mielopatia trasversa. La meningite può essere seguita da deficit neurologici in assenza di un coinvolgimento parenchimale diretto. Questo fenomeno, definito encefalopatia tossica, si può verificare in seguito all'accumulo di cataboliti batterici o di mediatori del processo infiammatorio a livello del sistema nervoso centrale.

La comparsa di manifestazioni sistemiche dipende parzialmente dall'estensione dell'infezione. L'innalzamento della temperatura corporea può derivare da aumento della

## Comuni vie di infezione meningea

- **Via ematogena**  
microrganismi di origine ematogena derivanti da sedi di infezione situate a distanza (associata a batteriemia) che possono accedere al liquido cerebrospinale
- **Impianto diretto**  
impianto successivo a traumi, interventi chirurgici, prelievi di liquido cerebrospinale o migrazione di corpi estranei (ad es. ariste di graminacee)
- **Estensione di un processo infettivo locale**  
estensione correlata a una sede di discospondilite o conseguente a complicazioni di infezioni parameningee o paravertebrali
- **Comunicazione del liquido cerebrospinale con tegumenti**  
comunicazione dovuta a un seno dermico (cisti pi-lonidale) o ad altre perdite di liquido cerebrospinale di natura traumatica o congenita
- **Comunicazione del liquido cerebrospinale con altre superfici corporee**  
comunicazioni conseguenti a shunt ventricoloatriali o ventricoloperitoneali associati ad idrocefalia
- **Foci contigui di infezione**  
infezioni rappresentate da sinusiti paranasali, otiti medie, otiti interne, mastoiditi o formazione di ascessi epidurali
- **Fratture craniche**

rigidità muscolare o crisi convulsive, rilascio di sostanze pirogeniche da parte dei microrganismi o dei leucociti oppure da stimolazione ipotalamica.

## FISIOPATOLOGIA E NEUROIMMUNOLOGIA

Tradizionalmente, l'encefalo viene considerato una sede privilegiata dal punto di vista immunologico,<sup>1,11</sup> nel senso che i sistemi immunitari cellulari e umorali verrebbero esposti agli antigeni encefalici in misura molto limitata. Questo fenomeno sarebbe ampiamente imputabile al transito ridotto di linfociti nel sistema nervoso centrale dovuto a [1] presenza delle barriere emato-encefalica e fra sangue e liquido cerebrospinale e [2] assenza locale di un sistema linfatico proprio. In circostanze normali, di integrità della barriera emato-encefalica, il concetto di sede immunologicamente privilegiata è ampiamente accettabile.

Tuttavia, in condizioni patologiche quando è compromessa l'integrità della barriera emato-encefalica, la situazione immunologica vantaggiosa esistente a livello encefalico risulta alterata. Ciò si può verificare in diverse situazioni, fra cui gli stati infiammatori, sia di natura infettiva che non infettiva. Per quanto riguarda le meningiti infettive, i meccanismi mediante i quali i batteri raggiungono il liquido cerebro-spinale non sono completamente chiariti. Le sedi in cui i microrganismi lasciano il torrente circolatorio per penetrare nel liquido cerebro-spinale in seguito a diffusione ematogena non sono noti.<sup>20</sup> Benché siano stati riscontrati recettori specifici per l'adesione di alcuni batte-

ri a livello delle superfici endoteliali dei capillari, non sono stati individuati punti specifici di invasione.<sup>26,27</sup>

La sopravvivenza dei batteri, dopo la penetrazione nel liquido cerebrospinale, è influenzata da diverse condizioni. Un'attività fagocitaria ottimale da parte delle difese dell'ospite richiede l'intervento del complemento e delle immunoglobuline quali efficaci opsonine. Normalmente, entrambi i fattori sono scarsi o assenti nel liquido cerebrospinale.<sup>20,28-30</sup> Benché l'integrità della barriera emato-encefalica svolga un ruolo importante di protezione del sistema nervoso centrale nei confronti delle infezioni, impedisce anche la liberazione di immunoglobuline e del complemento (oltre che degli agenti microbici) nelle sedi del processo infettivo, soprattutto negli stadi precoci. Livelli relativamente bassi di queste sostanze possono far sì che i batteri che invadono le meningi sfuggano all'opsonofagocitosi, consentendone la moltiplicazione non controllata da parte delle difese dell'ospite negli stadi precoci dell'infezione.

L'efficienza della barriera emato-encefalica nel limitare un processo infettivo alle meningi non sembra assoluta.<sup>21,31</sup> Quando i microrganismi abbiano raggiunto lo spazio subaracnoideo in numero sufficiente ed abbiano iniziato a proliferare, possono attraversare i pori dei villi aracnoidei. Questo può dare origine a particelle di diametro pari a diversi micron che accedono ai seni venosi potendosi disseminare nella circolazione periferica. In assenza di una barriera evidente fra liquido cerebrospinale e sangue si può verificare una batteriemia secondaria a cui consegue una nuova invasione batterica delle meningi e dello spazio subaracnoideo per disseminazione ematogena.

Nei casi in cui la meningite sia associata a batteriemia, non è chiaro se quest'ultima rappresenti un evento primario o secondario oppure se vi sia stata un'invasione contemporanea del liquido cerebrospinale e del sangue a partire da un processo infettivo primario. Studi sperimentali condotti nel cane hanno dimostrato che l'inoculazione di batteri nel liquido cerebrospinale può essere seguita da batteriemia a carico del seno sagittale superiore, rilevabile

prima di potere identificare i microrganismi nel sangue periferico (arterioso).<sup>21,31</sup>

Nei modelli sperimentali di meningite è stata osservata una risposta uniforme dell'ospite, caratterizzata da un aumento di permeabilità della barriera.<sup>1,21,32</sup> Questo si verifica attraverso un notevole aumento della produzione di vescicole di pinocitosi e una progressiva apertura delle tight junctions intercellulari presenti fra le cellule endoteliali. Con il passare del tempo, le alterazioni dei meccanismi di barriera indotte dal processo infiammatorio consentono ai prodotti antimicrobici di accedere al sistema nervoso centrale e facilitano il passaggio dei leucociti immunocompetenti. Con il procedere dell'infezione, una quantità limitata di complemento e di immunoglobuline può infiltrarsi nel liquido cerebrospinale o esservi trasportata grazie alla crescente permeabilità della barriera emato-encefalica.<sup>6,21,33</sup>

La risoluzione del processo infettivo è associata al ripristino funzionale della barriera stessa.

Gli studi effettuati indicano che la quantità di IgG presenti nel liquido cerebrospinale è superiore a quella attribuibile alla sola diffusione passiva dal plasma.<sup>11,34</sup> Inoltre, studi condotti negli animali per valutare l'uso dell'immunoterapia passiva, eseguita inoculando anticorpi monoclonali preformati, hanno dimostrato che non si verifica un passaggio significativo di IgG attraverso la barriera emato-



FIGURA 2 - Il flusso abbondante di liquido extracellulare dai capillari al ventricolo comporta il passaggio di antigeni parenchimali dall'encefalo verso il liquido cerebrospinale. La posizione strategica del plesso coroidale a livello dei ventricoli laterale, terzo (III) e quarto (IV) consente a tale struttura di venire in contatto con gli antigeni contenuti nel liquido cerebrospinale. LCS = liquido cerebrospinale. (Da Nathanson JA: The blood-cerebrospinal fluid barriers as an immune surveillance system: Functions of the choroid plexus. *Prog Neurol Endocrinol Immunol* 2(3-4):96, 1989. Riprodotto con autorizzazione.)

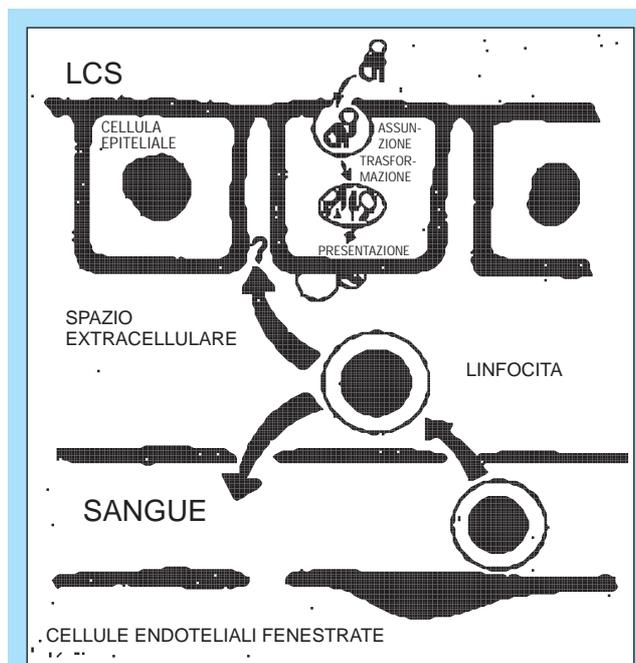


FIGURA 3 - Ruolo di presentazione degli antigeni del sistema nervoso centrale ai linfociti periferici attribuito al plesso coroidale. Le cellule epiteliali coroidali possono inglobare particelle presenti nel liquido cerebrospinale e agire quali cellule presentanti l'antigene ai linfociti T periferici. La cellula coroidale può inglobare l'antigene (Ag) del sistema nervoso centrale a livello della superficie apicale, elaborarlo e quindi presentarlo a livello della superficie basale ai linfociti T periferici che penetrano nel plesso attraverso i capillari fenestrati. Dopo essere stati attivati, i linfociti T possono raggiungere l'encefalo attraverso l'epitelio coroidale o, successivamente, attraverso la vascolarizzazione cerebrale. LCS = liquido cerebrospinale e la = antigene immuno-associato a livello delle cellule presentanti l'Ag. (Da Nathanson JA: The blood-cerebrospinal fluid barriers as an immune surveillance system: Functions of the choroid plexus. *Prog Neurol Endocrinol Immunol* 2(3-4): 96, 1989. Riprodotto con autorizzazione.)

encefalica anche in presenza di un processo infiammatorio evidente. Questi risultati concordano con la premessa che l'aumento dei livelli di IgG nel sistema nervoso centrale nel corso della meningite non è dovuto principalmente a meccanismi di trasporto o di diffusione. Piuttosto, con l'accumulo di cellule immunocompetenti nello spazio subaracnoideo in risposta all'infiammazione, quantità variabili di immunoglobuline possono essere sintetizzate e secrete ex novo nel liquido cerebrospinale.

È stata ipotizzata l'esistenza di diversi meccanismi preposti ad avvertire il sistema immunitario periferico circa la presenza di antigeni estranei nel sistema nervoso centrale negli stadi precoci dell'infezione.

Benché l'encefalo non possenga vasi linfatici, per molti aspetti il liquido cerebrospinale equivale a un drenaggio linfatico efferente. È stato suggerito che il liquido cerebrospinale svolgerebbe attività drenante, attraverso lo spazio subaracnoideo che circonda i fasci del nervo olfattivo, verso la mucosa o la sottomucosa nasale e da questa sede verso i linfonodi retrofaringei. Questa potrebbe costituire una via diretta di passaggio degli antigeni verso il sistema immunitario periferico. Anche la batteriemia secondaria può trasportare gli antigeni verso gli elementi immunitari periferici.

Tuttavia, la maggior parte delle ricerche è stata concentrata sulle cellule endoteliali ed epiteliali. Si ritiene che queste ultime svolgano un ruolo di trasduttori neuroimmunologici, mettendo in collegamento lo stato immunitario dell'encefalo con gli elementi immunitari circolanti attraverso le barriere encefaliche.<sup>9,11,17, 35-37</sup>

La presenza di un flusso abbondante di liquido extracellulare attraverso il parenchima encefalico (Fig. 2) comporta il trasporto di antigeni verso il sistema ventricolare, contribuendo alla formazione del liquido cerebrospinale,<sup>17</sup> nel quale il passaggio di liquido contenente antigeni può consentire alle cellule del plesso corioideo di individuare questi ultimi e di entrare in comunicazione con i linfociti del sistema immunitario periferico.<sup>17,38</sup> (Fig. 3). Quando popolazioni significative di linfociti abbiano raggiunto il liquido cerebrospinale, anche gli astrociti e forse la microglia possono assumere il ruolo di cellule presentanti l'antigene.<sup>9,11,17, 35-37,39</sup>

Analogamente alle reazioni immunitarie che si verificano in altre sedi, le risposte appropriate a livello encefalico dipendono da una serie complessa di interazioni cellulari. Fra i linfociti, quelli B secernenti anticorpi (plasmacellule) si possono legare direttamente a determinati antigeni, mentre quelli T si possono legare unicamente agli antigeni associati alle cellule, che siano stati precedentemente elaborati dalle stesse.

La produzione ottimale di anticorpi da parte di diverse linee di linfociti B dipende da un'interazione fra le cellule presentanti l'antigene e i linfociti T.

Nonostante l'accresciuta capacità di opsonizzazione e lisi batterica acquisita nelle fasi avanzate dell'infezione, i risultati di alcuni studi suggeriscono che le risposte dell'ospite a livello del liquido cerebrospinale rimangono inadeguate e sottolineano l'importanza degli antibiotici nel trattamento delle meningiti batteriche. Altri studi evidenziano che, in alcuni casi, l'essudato infiammatorio stesso può risultare dannoso e raccomandano l'uso di farmaci antiinfiammatori, benché questo approccio sia controverso.<sup>28,40</sup>

## Note sull'Autore

*Quando il presente lavoro venne inviato per la pubblicazione, il Dr. Brass era affiliato al Department of Small Animal Medicine and Surgery, College of Veterinary Medicine, Iowa State University, Ames, Iowa.*

## Bibliografia

1. Aarli JA: The immune system and the nervous system. *J Neuro* 229:137, 1983.
2. Bleck TP, D'Angelo CM, Whisler WW: Bacterial infections of the spinal cord and its coverings, in Harris AA (ed): *Handbook of Clinical Neurology: Microbial Disease*. New York, Elsevier Science Publications, 1988, p 185.
3. Braund KG: Encephalitis and meningitis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 10(1):31, 1980.
4. Evans HE, Christenson GC: *Miller's Anatomy of the Dog*, ed 2. Philadelphia, WB Saunders Co, 1979.
5. Reese TS, Karnovsky MJ: Fine structural localization of a blood-brain barrier to exogenous peroxidase. *J Cell Biol* 34:207, 1967.
6. Zlokovic BV, Skundric DS, Segal MB, et al: A saturable mechanism for transport of immunoglobulin G across the blood-brain barrier of the guinea pig. *Exp Neurol* 107(3): 263, 1990.
7. Knobler RL, Marini JC, Glodowitz D, Lublin FD: Distribution of the blood-brain barrier in heterotopic brain transplants and its relationship to the lesions of EAE. *J Neuropathol Exp Neurol* 51(1):36, 1992.
8. Cornford EM, Young D, Paxton JW, et al: Melphalan penetration of the blood-brain barrier via the neutral amino acid transporter in tumor-bearing brain. *Cancer Res* 52:138, 1992.
9. Nathanson JA, Chun LLY: Immunological function of the blood-cerebrospinal fluid barrier. *Proc Natl Acad Sci* 86:1684, 1989.
10. Betz AL, Goldstein GW, Katzman R: Blood-brain-cerebrospinal fluid barriers, in Siegel G, Agronoff B, Albers RW, Molinoff P (eds): *Basic Neurochemistry*, ed 4. New York, Raven Press, 1989.
11. Juhler M, Neuwelt EA: The blood-brain barrier and the immune system, in Neuwelt EA (ed): *Implications of the Blood-Brain Barrier and Its Manipulation*, vol 2. New York, Plenum Press, 1989.
12. Davson H, Oldendorf W: Transport in the central nervous system. *Proc R Soc Med* 60:326, 1967.
13. Tao-Cheng J, Nagy Z, Brightman M: Tight junctions of the brain endothelium in vitro are enhanced by astroglia. *J Neurosci* 7:3299, 1987.
14. Wakai S, Meiselman S, Brightman M: Muscle grafts as entries for blood-borne proteins in the extracellular space of the brain. *Neurosurgery* 18:554, 1986.
15. Janzer RC, Raff MC: Astrocytes induce blood-brain barrier properties in endothelial cells. *Nature* 325:253, 1987.
16. Arthur FE, Shivers RR, Bowman PD: Astrocyte-mediated induction of tight junctions in brain capillary endothelium: An efficient in vitro model. *Dev Brain Res* 36:155, 1987.
17. Nathanson JA: The blood-cerebrospinal fluid barriers as an immune surveillance system: Functions of the choroid plexus. *Prog Neurol Endocrinol Immunol* 2(3-4):96, 1989.
18. Meric SM: Canine meningitis - A changing emphasis. *J Vet Intern Med* 2(1):26, 1988.
19. Widmer WR, DeNicola DB, Blevins WE, et al: Cerebrospinal fluid changes after iopamidol and metrizamide myelography in clinically normal dogs. *Am J Vet Res* 53(3):396, 1992.
20. Benson CA, Harris AA, Levin S: Acute bacterial meningitis: General aspects, in Harris AA (ed): *Handbook of Clinical Neurology: Microbial Disease*. New York, Elsevier Science Publications, 1988, p 1.
21. Strausbaugh LJ: Meningitis, antimicrobial agents, and the blood-brain barrier, in Neuwelt EA (ed): *Implications of the Blood-Brain Barrier and Its Manipulation*, vol 2. New York, Plenum Press, 1989.
22. Fenner WR: Bacterial infections of the central nervous system, in Greene CE (ed): *Infectious Diseases of the Dog and Cat*. Philadelphia, WB Saunders Co, 1990.
23. Greene CE: Infections of the central nervous system, in Greene CE (ed): *Clinical Microbiology and Infectious Diseases of the Dog and Cat*. Philadelphia, WB Saunders Co, 1984.
24. Dow SW, LeCouteur RA, Henik RA, et al: Central nervous system infection associated with anaerobic bacteria in two dogs and two cats. *J Vet Intern Med* 2:171, 1988.
25. Bolan G, Barza M: Acute bacterial infections of the central nervous system. *Med Clin North Am* 69(2):231, 1985.
26. deLahunta A: *Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology*. Philadelphia, WB Saunders Co, 1983.

27. Parkkinen J, Korhonen TK, Pere A, et al: Binding sites in the rat brain for *Escherichia coli* fimbriae associated with neonatal meningitis. *J Clin Invest* 81:860, 1988.
28. Tunkel AR, Wispelwey B, Scheld M: Bacterial meningitis: Recent advances in pathophysiology and treatment. *Ann Intern Med* 112(8):610, 1990.
29. Simberkoff MS, Moldover NH, Rahall JJ: Absence of detectable bactericidal and opsonic activities in normal and infected human cerebrospinal fluids. *J Lab Clin Med* 95(3):362, 1980.
30. Tofte RW, Peterson PK, Kim Y, Quie PG: Opsonic activity of normal human cerebrospinal fluid for selected bacterial species. *Infect Immun* 26(3):1093, 1979.
31. Scheld WM, Park TS, Dacey RG, et al: Clearance of bacteria from cerebrospinal fluid to blood in experimental meningitis. *Infect Immun* 24:102, 1979.
32. Quagliarello VJ, Long WJ, Scheld WM: Morphologic alterations of the blood-brain barrier with experimental meningitis in the rat: Temporal sequence and role of encapsulation. *J Clin Invest* 77:1084, 1986.
33. Schuller EAC, Benabdallah S, Sager HJ, et al: IgG synthesis within the central nervous system. *Arch Neurol* 44:600, 1987.
34. Gigliotti F, Lee D, Insel RA, Scheld WM: IgG penetration into the cerebrospinal fluid in a rabbit model of meningitis. *J Infect Dis* 156(2):394, 1987.
35. Cannella B, Raine CS: Cytokines up-regulate Ia expression in organotypic cultures of central nervous system tissue. *J Neuroimmunol* 24:239, 1989.
36. Dhib-Jalbut S, McFarlin DE: Macrophages, microglia and other antigen-presenting cells in neurological disorders. *Prog Neurol Endocrinol Immunol* 2(3-4):86, 1989.
37. Shelton GD: Immune responses to neural antigens. *Proc 7th ACVIM Forum*:991, 1989.
38. Levine S: Choroid plexus: Target for systemic disease and pathway to the brain. *Lab Invest* 56(3):231, 1987.
39. Hertz L, McFarlin DE, Waksman BH: Astrocytes: Auxiliary cells for immune responses in the central nervous system? *Immunol Today* 11(8):265, 1990.
40. Canadian Paediatric Society: Dexamethasone therapy for bacterial meningitis: A time for caution. *Can Med Assoc J* 142(4):307, 1990.