

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

aus der Medizinischen Kleintierklinik  
Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Katrin Hartmann

**Felines Asthma und chronische Bronchitis:  
Untersuchungen zu Anamnese, Allergiediagnostik und  
Therapie mit Propentofyllin**

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

von  
Ulrike Stursberg, geb. Müller  
aus Ulm

München 2010

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

Dekan:	Univ.-Prof. Dr. Braun
Berichterstatter:	Univ.-Prof. Dr. Hartmann
Korreferent:	Univ.-Prof. Dr. Potschka

Tag der Promotion: 13. Februar 2010

*Für Tobi,*

*meinen Fels in der Brandung*

---

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>I</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
<b>II</b>	<b>LITERATURÜBERSICHT: FELINES ASTHMA UND CHRONISCHE BRONCHITIS</b>	<b>2</b>
<b>1</b>	<b>Begriffsbestimmung und Definitionen</b>	<b>2</b>
<b>2</b>	<b>Physiologie und Pathophysiologie</b>	<b>3</b>
2.1	Anatomie und Physiologie des Atmungsapparats	3
2.2	Pathophysiologie von Asthma	4
2.2.1	Allergisches Asthma	4
2.2.2	Nichtallergisch bedingtes Asthma	6
<b>3</b>	<b>Ätiologie und Risikofaktoren</b>	<b>6</b>
<b>4</b>	<b>Signalement, Anamnese und klinische Symptome</b>	<b>8</b>
<b>5</b>	<b>Diagnostik</b>	<b>9</b>
5.1	Klinische Untersuchung	10
5.2	Labordiagnostik	10
5.2.1	Blutuntersuchungen	10
5.2.2	Kotuntersuchung	11
5.3	Röntgen	11
5.4	Bronchoalveoläre Lavage	12
5.5	Lungenfunktionstests	14
5.6	Atemanalyse	15
5.7	Allergiediagnostik	15
5.7.1	Hauttest	16
5.7.2	Allergenspezifisches Immunglobulin E	16
<b>6</b>	<b>Therapie</b>	<b>18</b>
6.1	Medikamente zur Behandlung von felinem Asthma	18
6.1.1	Glukokortikoide	18
6.1.1.1	Systemische Glukokortikoide	19
6.1.1.2	Inhalative Glukokortikoide	20
6.1.2	Bronchodilatoren	21
6.1.2.1	$\beta_2$ -Sympatomimetika	21
6.1.2.2	Methylxanthine	23
6.1.3	Cyproheptadin	25

---

6.1.4	Ciclosporin A	26
6.1.5	Leukotrienantagonisten	26
6.1.6	Anti-Interleukin-5-Antikörper	27
6.1.7	Andere Wirkstoffe zur Notfalltherapie	27
6.1.7.1	Atropin	27
6.1.7.2	Adrenalin	28
6.1.7.3	Magnesium	28
6.2	Allergen- und Irritanzienvermeidung	28
6.3	Allergenspezifische Immuntherapie	29
<b>7</b>	<b>Monitoring</b>	<b>30</b>
<b>8</b>	<b>Prognose</b>	<b>30</b>
<b>III</b>	<b>KAPITEL 1</b>	<b>31</b>
<b>IV</b>	<b>KAPITEL 2</b>	<b>49</b>
<b>V</b>	<b>KAPITEL 3</b>	<b>64</b>
<b>VI</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>79</b>
<b>VII</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>92</b>
<b>VIII</b>	<b>SUMMARY</b>	<b>94</b>
<b>IX</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>96</b>
<b>X</b>	<b>ANHANG</b>	<b>111</b>

---

**ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS**

$\alpha$	Alpha
A. abstrusus	<i>Aelurostrongylus abstrusus</i>
ad us. vet.	Tierarzneimittel
AG	Aktiengesellschaft
ALT	alanine aminotransferase
AP	alkaline phosphatase
ASIT	allergen-specific immunotherapy
ATP	Adenosintriphosphat
BAL	Bronchoalveoläre Lavage oder bronchoalveolar lavage
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CI	confidence interval
CsA	Ciclosporin A
D.	<i>Dermatophagoides</i>
Dipl. ACVR	Diplomate, American College of Veterinary Radiology
Dipl. ECVDI	Diplomate, European College of Veterinary Diagnostic Imaging
Dipl. ECVIM-CA	Diplomate, European College of Veterinary Internal Medicine – Companion Animals
DLH	Domestic Longhair
DSH	Domestic Shorthair
$\epsilon$	Epsilon
FBD	feline bronchial disease
Fc $\epsilon$ RI	Fc $\epsilon$ -Rezeptor I
FeLV	feline leukemia virus
fig.	figure
FIV	feline immunodeficiency virus
fmol	Femtomol
fs	female spayed

---

GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GM-CSF	granulocyte macrophage colony-stimulating factor (Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor)
i. e.	id est, that means
i. m.	intramuskulär
i. v.	intravenös
IDT	intradermal test
IgA	Immunglobulin A
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
IL	Interleukin
Inc.	Incorporated
κ	Kappa
L	Lumbar vertebrae
Ltd.	Limited
μl	Mikroliter
μmol	Mikromol
m	male
M	months
MA	Massachusetts
mc	male castrated
MCH	mean corpuscular hemoglobin
MCHC	mean corpuscular hemoglobin concentration
MCV	mean corpuscular volume
mRNA	messenger ribonucleic acid (Boten-Ribonukleinsäure)
n	Anzahl
NC	North Carolina
No.	Number
NY	New York

---

p	p-Wert, Irrtumswahrscheinlichkeit
PCV	packed cell volume
PDE	Phosphodiesterase
PNU	protein nitrogen units
q12h	every 12 hours
q24h	every 24 hours
r	Korrelationskoeffizient
RAST	radioallergosorbent test
RBC	red blood cells
RC	reaction class
s. c.	subkutan
sp., spp.	Spezies
T	Thoracic vertebrae
T4	Thyroxine
Th1-Lymphozyten	T-Helferzellen vom Subtyp 1
TN	Tennessee
TNF- $\alpha$	Tumor-Nekrosefaktor $\alpha$
USA	United States of America
VARL	Veterinary Allergy Reference Labs
w/v	weight/volume

## I EINLEITUNG

Felines Asthma und chronische Bronchitis sind Krankheiten, die vorwiegend bei jung adulten bis mittelalten Katzen erstmals auftreten. Zu den häufigsten Symptomen zählen chronischer Husten oder episodenhafte Dyspnoe. Pathogenese und Ätiologie dieses Symptomenkomplexes werden mit chronischen Atemwegserkrankungen in der Humanmedizin verglichen, sind aber bei der Katze noch nicht vollständig geklärt. Prädisponierende Faktoren wie Exposition zu Zigarettenrauch, Parfums, Sprays oder Putzmitteln sowie andere Umweltfaktoren wurden immer wieder diskutiert, aber bislang noch nie näher untersucht. Nur wenige, zumeist retrospektive Studien zu Vorbericht und Untersuchungen bei Katzen mit Asthma oder chronischer Bronchitis wurden publiziert.

Die Diagnosestellung und insbesondere die genaue Differenzierung verschiedener chronischer Atemwegserkrankungen sind bei Katzen schwierig, weil mit der Humanmedizin vergleichbare Methoden zur Lungenfunktionsmessung in der Tiermedizin noch nicht routinemäßig angewandt werden können. Daher werden die Krankheiten häufig im Ausschlussverfahren diagnostiziert. Die Therapie dieser chronisch entzündlichen Atemwegserkrankungen umfasst den langfristigen Einsatz von Glukokortikoiden und gegebenenfalls Bronchodilatoren; beides kann systemisch oder auch inhalativ eingesetzt werden. Oft ist eine lebenslange Therapie vonnöten.

Ziel der vorliegenden Abhandlung ist es, bei Katzen mit Symptomen von felinem Asthma oder chronischer Bronchitis Daten zu Vorbericht, Haltung, eventuellen prädisponierenden Faktoren und diagnostischen Interventionen zu erheben und auszuwerten. Des Weiteren werden bei allen Katzen Allergietests in Form eines Hauttests und eines Nachweises für allergenspezifisches IgE im Blut durchgeführt, um eine mögliche allergische Ursache für die Symptome zu ergründen. Im Anschluss wird eine Therapiestudie mit Propentofyllin durchgeführt, um zu untersuchen, ob die bronchodilatatorischen Eigenschaften dieses Medikaments einen positiven Effekt bei diesen Katzen hervorrufen.

## II LITERATURÜBERSICHT: FELINES ASTHMA UND CHRONISCHE BRONCHITIS

### 1 Begriffsbestimmung und Definitionen

Der Begriff *felines Asthma* und die damit verbundene Symptomatik wurden erstmals von HILL im Jahr 1906 beschrieben (HILL, 1906). Der Begriff *Asthma* (von griechisch *ἄσθμα*, „Atemnot“) wurde aus der Humanmedizin übernommen, wo er als reversible obstruktive Atemwegserkrankung mit bronchialer Hyperreagibilität definiert ist. In der Humanmedizin wird zwischen zwei Grundformen des Asthma bronchiale unterschieden, dem extrinsischen (oder allergischen) Asthma bronchiale, dem eine Typ-1-Hypersensitivitätsreaktion zugrunde liegt und das zumeist erstmals bei Kindern und jungen Erwachsenen auftritt, und dem intrinsischen (oder nichtallergischen) Asthma bronchiale ohne nachweisbare allergische Ätiologie, das häufiger bei Menschen über 40 Jahren auftritt und meist Folge eines respiratorischen Infektes ist (KROEGEL, 2002). Während in der Humanmedizin *Asthma bronchiale* also nicht automatisch mit einem allergischen Geschehen verknüpft ist, werden in der englischsprachigen tiermedizinischen Literatur die Begriffe *allergische Bronchitis* und *felines Asthma* meist synonym verwendet, wobei Ersterer die Krankheit ätiologisch und Letzterer funktionell klassifiziert (MOSES & SPAULDING, 1985).

Da in der Praxis aber eine feline allergische Bronchitis mit den bisher gängigen Diagnostikmöglichkeiten nicht von chronischen Bronchitiden anderer (nichtinfektiöser) Genese unterschieden werden kann, werden diese Krankheiten in der neueren englischsprachigen Literatur anhand einer Vielzahl von verschiedenen Umschreibungen zusammengefasst, die eine ätiologische Klassifizierung vermeiden, wie zum Beispiel *chronic bronchial disease* (MOSES & SPAULDING, 1985), *bronchopulmonary disease* (DYE et al., 1996), *feline lower airway disease* (ADAMAMA-MORAITOU et al., 2004), die bislang noch nicht ins Deutsche übernommen wurden. In der deutschen Sprache fehlt ein solcher Überbegriff für nichtinfektiöse Entzündungen der unteren Atemwege bis dato noch. In der vorliegenden Arbeit wird im Sinne der besseren Lesbarkeit der

Begriff *felines Asthma* im weiteren Sinn analog zu den oben genannten englischen Überbegriffen verwendet.

## **2 Physiologie und Pathophysiologie**

Während zum humanen Asthma detaillierte Untersuchungen zu Ätiologie und Pathogenese vorliegen, wurden erst in den vergangenen Jahren Anstrengungen unternommen, felines Asthma im Hinblick auf Parallelen und Unterschiede zum Menschen näher zu charakterisieren. Inzwischen ist die Ähnlichkeit zwischen humanem allergischen Asthma und felinem Asthma durch einige experimentelle Studien belegt (KIRSCHVINK et al., 2007a).

### **2.1 Anatomie und Physiologie des Atmungsapparats**

Wie viele Säugetiere besitzt die Katze vier Lungenlappen auf der rechten und zwei auf der linken Seite, welche über sekundäre Bronchien, die vom rechten, bzw. linken Hauptbronchus abzweigen, ventiliert werden. Der Bronchialbaum verzweigt sich großflächig und endet schließlich in den Lungenalveolen, wo der Gasaustausch stattfindet (MOSES & SPAULDING, 1985). Jede Aufteilung der Atemwege im Respirationstrakt bringt Strukturveränderungen mit sich, die für die reibungslose Funktion der terminalen Atemwege notwendig sind. So ändert sich die zelluläre Zusammensetzung von der Trachea bis zu den Alveolen; der Anteil von Knorpel in den Atemwegen sinkt und der Anteil elastischer Fasern und glatter Muskulatur steigt, je enger die Atemwege werden (NICOD, 2003). Schleimproduzierende Becherzellen sind in den Hauptbronchien noch reichlich vorhanden, werden aber in den unteren Atemwegen immer seltener. Die Epithelzellen sind bis zu den Bronchiolen mit Zilien versehen, die Wände der Alveolen bestehen dann nur noch aus Typ-1- und -2-Pneumozyten, um den Gasaustausch zu ermöglichen (BYERS & DHUPA, 2005a).

Der Atmungsapparat verfügt über zahlreiche Schutzmechanismen gegen eine Vielfalt von möglichen Irritantien, wie beispielsweise die mechanische Filterung der Luft in Nase und Nasopharynx, den Hustenreflex, den mukoziliären Apparat und die Produktion von sekretorischem Immunglobulin A (IgA) in der bronchialen Submukosa. Erreichen trotzdem Fremdpartikel die Ebene der Bronchiolen oder Alveolen, werden diese durch die Alveolarmakrophagen in

einem Milieu, das reich an unspezifischen Abwehrstoffen wie Immunglobulin G (IgG), Komplement, Surfactant und Fibronectin ist, phagozytiert. In diesem tiefsten Abschnitt der Atemwege können auf jeden Entzündungsstimulus hin schnell große Mengen von Entzündungszellen rekrutiert werden (NICOD, 2003). Die Innervation des Respirationstrakts erfolgt parasymphatisch durch den Nervus vagus und sympathisch durch den thorakalen Anteil des Truncus sympathicus. Eine cholinerge Stimulation führt zu Drüsensekretion, Bronchokonstriktion, vermehrter Schleimproduktion und Vasodilatation. Das adrenerge System des Atmungstraktes umfasst  $\beta_2$ -Rezeptoren, deren Aktivierung Bronchodilatation und eine verminderte Schleimproduktion zur Folge haben (BYERS & DHUPA, 2005a).

## **2.2 Pathophysiologie von Asthma**

Asthma wird nach seiner Ätiologie in zwei verschiedene Formen unterteilt, dem allergischem und dem nichtallergischem Asthma. Diese aus der Humanmedizin übernommene Aufteilung findet auch in der Veterinärmedizin Anwendung (MOSES & SPAULDING, 1985).

### **2.2.1 Allergisches Asthma**

Initial erfolgt eine Exposition zu einem inhalierten Partikel, der zu einer Typ-1-Hypersensitivitätsreaktion führt. Dabei nehmen dendritische Zellen im Respirationstrakt das Antigen auf, wandern in den regionalen Lymphknoten, um es dort T-Helferzellen vom Subtyp 1 (Th1-Lymphozyten) zu präsentieren. Es kommt zu einer Interaktion von Th1-Lymphozyten mit T-Helferzellen vom Subtyp 2 (Th2-Lymphozyten) und dann zur Differenzierung zu Immunglobulin E (IgE)-produzierenden Plasmazellen. IgE bindet an den hochaffinen Fc $\epsilon$ -Rezeptor I (Fc $\epsilon$ RI) auf Mastzellen und basophilen Granulozyten und sensibilisiert diese so für weitere Expositionen mit demselben Antigen (BYERS & DHUPA, 2005a). Tritt ein erneuter Kontakt mit dem Antigen auf, kommt es zur Aktivierung von allergenspezifisches IgE tragenden Zellen, speziell von Atemwegsmastzellen, Makrophagen und auch basophilen Granulozyten. Die aktivierten Zellen sezernieren proinflammatorische Mediatoren wie Histamin, Eicosanoide und Sauerstoffradikale, welche zur Konstriktion der glatten Atemwegsmuskulatur, vermehrter Schleimproduktion und Vasodilatation führen. Der bronchialen

Mikrozirkulation wird bei diesem Entzündungsprozess eine zentrale Bedeutung beigemessen. Die Entzündungsmediatoren induzieren mikrovaskuläre Undichtigkeiten, und es kommt zu einem Austritt von Plasma in die Atemwege. Der akute Austritt von Plasmaproteinen führt zu Schwellung und Ödem der Bronchialwände und somit zu einer zusätzlichen Verengung des Atemwegslumens. Zwischen sechs und neun Stunden nach Allergenkontakt tritt die allergische Spätreaktion auf und ist mit der Rekrutierung und Aktivierung von eosinophilen Granulozyten, CD4<sup>+</sup>-T-Lymphozyten, Basophilen, Neutrophilen und Makrophagen verbunden. Durch die Aktivierung der T-Zellen nach dem Allergenkontakt werden Th2-Zytokine frei, welchen eine Schlüsselrolle in der Spätreaktion zugeschrieben wird. 24 Stunden nach dem Allergenkontakt sind vermehrt aktivierte interleukin-2-positive T-Zellen in den Bronchien zu finden und die Messenger RNA (mRNA) Expression von Interleukin-5 (IL-5) und Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierendem Faktor (GM-CSF) ist ebenfalls erhöht. Eine Steigerung der unspezifischen Atemwegshyperreagibilität tritt normalerweise erst nach der Spätreaktion auf (BOUSQUET et al., 2000). Durch die wiederholte Exposition zu den verursachenden Antigenen geht die Krankheit in ein chronisches Stadium über. Die peripheren Atemwege reagieren mit epithelialen Veränderungen wie Epitheldesquamation, Erosion und Ulzeration sowie Metaplasie und Hypertrophie. Aus der hypertrophen und hyperplastischen Alteration von epithelialen Becherzellen und submukösen Drüsen resultiert eine exzessive Schleimproduktion. Die Mukosa und Submukosa werden von Entzündungszellen (vorwiegend eosinophilen Granulozyten) infiltriert, und es entsteht ein Bronchialwandödem. Die glatte Bronchialwandmuskulatur hypertrophiert ebenfalls und weist eine hyperkontraktile Tendenz auf, welche die Bronchokonstriktion fördert. Alle diese Veränderungen führen letzten Endes zu einer deutlichen Einengung des Atemwegslumens und damit zu einer Verminderung des Atemluftstromes, insbesondere in der Expirationsphase. Nach dem physikalischen Gesetz von Poiseuille ist der Luftstrom, der durch eine Röhre (in diesem Fall einen Bronchus) fließt, direkt proportional zur vierten Potenz des Radius, womit eine 50%ige Reduktion des Atemwegsdurchmessers zu einem 16-fach größeren Atemwegswiderstand führt. Die Ausatmung erfolgt daher verlängert und mit größerer Anstrengung, und der damit verbundene erhöhte

intrathorakale Druck bewirkt dabei einen zusätzlichen Atemwegskollaps (WEST, 2005a).

### **2.2.2 Nichtallergisch bedingtes Asthma**

Zwar wird in der veterinärmedizinischen Literatur häufig zwischen felinem Asthma (synonym zu allergischer Bronchitis) und chronischer Bronchitis bei Katzen unterschieden, dennoch finden sich keine Ausführungen über die Pathogenese einer nichtallergischen Bronchitis (MOSES & SPAULDING, 1985; DYE, 1992). Beim Menschen ist eine intrinsische Form des Asthmas bekannt, bei der die Patienten zwar alle Symptome und pathologischen Veränderungen von Asthma aufweisen, die aber keine Hinweise auf ein allergisches Geschehen, wie positive Reaktionen in Allergietests, erhöhte Serum-IgE-Konzentrationen oder eine entsprechende Anamnese zeigen (HUMBERT et al., 1999). Auch hier ist die Pathogenese nicht eindeutig geklärt. Vermutet wird eine Form von Autoimmunerkrankung oder Autoallergie, die durch eine vorangehende Atemwegsinfektion getriggert wird (CARTIER et al., 1982). Andere Autoren postulieren eine Allergie gegen ein unbekanntes Allergen als Ursache (DORWARD et al., 1988). Allerdings ist auch das intrinsische Asthma mit ähnlichen pathohistologischen Veränderungen wie allergisches Asthma verbunden, und neuere Studien weisen darauf hin, dass die Pathomechanismen zwischen den beiden Asthmaformen nicht so unterschiedlich sind, wie zuvor gedacht. Es wird vermutet, dass beim intrinsischen Asthma die IgE-vermittelte Reaktion eher lokal beschränkt erfolgt, anstatt generalisiert wie bei der Atopie (HUMBERT et al., 2003).

## **3 Ätiologie und Risikofaktoren**

Beim Asthma des Menschen gilt die Anwesenheit von Allergenen als Risikofaktor für die Entwicklung und Äußerung der Erkrankung. Besonders Aeroallergene sind als wichtige Trigger des Entzündungsprozesses bekannt (SPORIK et al., 1990; WILLS-KARP, 1999). Welche Rolle Allergene und unspezifische Atemwegsirritanzen beim felinen Asthma spielen, ist nicht genauer bekannt – allerdings könnten solche Irritanzen Entzündungen und Atemwegsobstruktionen hervorrufen oder verschlimmern. Als Stimuli für das Auftreten klinischer

Symptome bei Katzen mit Asthma wurden Allergene, Luftverschmutzung und reizende Aerosole vermutet (DYE, 1994; HIRT, 2003; BYERS & DHUPA, 2005b). Respiratorische Infektionen mit Viren, Bakterien, Mykoplasmen oder Parasiten haben ebenfalls das Potenzial, Atemwegsentzündungen zu triggern. Virusinfektionen mit Rhino-, Influenza- und dem Respiratory Syncytial Virus sind die häufigsten Ursachen für Exazerbationen des Asthmas bei Kindern (JOHNSTON et al., 1995), und Infektionen in früher Kindheit spielen bei der Entwicklung von Asthma wahrscheinlich eine Rolle (MARTINEZ et al., 1995). Atemwegsinfektionen erhöhen die Atemwegshyperreagibilität wahrscheinlich, indem sie bronchiale Entzündungen über die Stimulation lokaler Zytokinsekretion auslösen oder verschlimmern. Einige Atemwegsinfektionen könnten aber beim Menschen auch vor der Entwicklung einer Asthmaerkrankung schützen. Vermutlich wird durch die Stimulation eines TH1-Zytokinprofils die immunologische Balance von der allergischen Entzündung weg verlagert (SHAHEEN et al., 1996). Bei Katzen bleibt die Beziehung zwischen Infektionen der oberen Atemwege und Asthma unklar. Allerdings zeigten in einer Studie 25 % der Katzen, die Anzeichen für Asthma aufwiesen, auch Symptome eines Katzenschnupfens (DYE et al., 1996).

Inwiefern Mykoplasmen initial oder bei Verschlimmerung klinischer Symptome am felines Asthma beteiligt sind, bleibt bislang rein spekulativ. *Mycoplasma* spp. wurden in einer Studie bei vier von neun Katzen mit chronischen Erkrankungen der unteren Atemwege in der bronchoalveolären Lavage nachgewiesen (MOISE et al., 1989); bei gesunden Katzen jedoch wurden *Mycoplasma* spp. in den unteren Atemwegen bisher nicht nachgewiesen (PADRID et al., 1991; RANDOLPH et al., 1993b). Vermutlich können Mykoplasmen in den Atemwegen zu Bronchokonstriktion und Atemwegsödemen beitragen, indem sie die Aktivität der Substanz P verlängern. Substanz P gehört zur Gruppe der Neuropeptide, die als sekundäre Effektormediatoren in der Pathogenese von Asthma gelten (KROEGEL, 2002). In Studien an Nagern konnte nachgewiesen werden, dass *Mycoplasma* spp. die neutrale Endopeptidase, das Enzym zur Spaltung von Substanz P, abbauen können (BORSON et al., 1989; TAMAOKI et al., 1998).

#### 4 Signalement, Anamnese und klinische Symptome

Felines Asthma kann Katzen jeden Alters betreffen, wird jedoch häufiger bei jungen bis mittelalten Tieren gefunden (DYE, 1992). Siamkatzen scheinen überrepräsentiert zu sein und einen schwereren Krankheitsverlauf zu zeigen (MOISE et al., 1989; DYE et al., 1996; ADAMAMA-MORAITOU et al., 2004). Während bei MOISE et al. (1989) weibliche Tiere überrepräsentiert waren, bei DYE et al. (1996) jedoch männliche, konnten andere Autoren keine Geschlechtsprädisposition feststellen. Tabelle 1 zeigt eine Übersicht über das Signalement der Tiere, die in den bisher publizierten fünf Studien eingeschlossen wurden.

*Tabelle 1: Übersicht über das Signalement der Katzen aus bisher publizierten Studien.*

Quelle		Anzahl Katzen	Anteil männliche Katzen	Anteil weibliche Katzen	Alter (Durchschnitt)	Siam-Katzen
MOISE et al.	1989	65	32,3 %	67,7 %	-	15,4 %
CORCORAN et. al.	1995	29	51,7 %	48,3 %	-	10,3 %
DYE et al.	1996	24	66,7 %	33,3 %	4,9 Jahre	12,5 %
ADAMAMA-MORAITOU et. al.	2004	22	68,2 %	31,8 %	5,5 Jahre	54,5 %
FOSTER et. al.	2004	25	48,0 %	52,0 %	9,0 Jahre	4,0 %

Die häufigsten klinischen Symptome bei Katzen mit Asthma sind Husten, Giemen und abnormale oder erschwerte Atmung. Diese Anzeichen sind meist chronisch und langsam progressiv. Katzen mit schweren Exazerbationen können dagegen mit Maulatmung, Dyspnoe und Zyanose, verursacht durch die starke Bronchokonstriktion, vorgestellt werden (PADRID, 2000b). Geringgradig betroffene Tiere zeigen nur gelegentlich kurze Episoden mit Bronchokonstriktion und Husten zwischen langen asymptomatischen Phasen. Das erste Auftreten oder auch eine Verschlechterung klinischer Symptome tritt manchmal in Verbindung mit der Exposition potenzieller Allergene oder reizender Substanzen wie einer neuen (eventuell parfümierten) Sorte Katzenstreu, Zigaretten- oder Kaminfeuerrauch, parfümierte Haushaltsartikel (Teppichreiniger, Lufterfrischer,

Deodorants, Haarspray etc.), dem Staub bei Renovierungsarbeiten oder saisonal während des Pollenflugs auf. Die Symptome verschlechtern sich meist bei Stress oder Anstrengung (DYE, 1994). Bei manchen Katzen kann Gewichtsverlust auftreten, andere sind aufgrund der Erkrankung weniger aktiv und haben Übergewicht (BAY & JOHNSON, 2004).

## 5 Diagnostik

Husten ist bei Katzen sehr spezifisch für tracheobronchiale Erkrankungen, da sie bei einem durch Herzinsuffizienz verursachten Lungenödem typischerweise nicht husten (MURTAUGH, 1994). Fremdkörper in den Atemwegen sind selten, sollten aber differenzialdiagnostisch ausgeschlossen werden. Infektionen mit Lungenwürmern können mit denselben Befunden einhergehen, die auch bei Katzen mit Asthma zu finden sind (z. B. lokale und periphere eosinophile Entzündung und Bronchokonstriktion) (TRAVERSA & GUGLIELMINI, 2008). In Mitteleuropa kommen besonders *Aelurostrongylus abstrusus*, in anderen Ländern auch *Paragonimus kellykotti* und *Capillaria aerophila* als Lungenwürmer bei Katzen vor. Eine aktuelle Studie gibt die Prävalenz von *A. abstrusus* bei Katzen mit respiratorischen Symptomen aus Deutschland mit 5,6 % an (TAUBERT et al., 2009). Krankheiten des Lungenparenchyms, wie Pneumonien, sind bei Katzen relativ selten; bei ihnen ist der Husten dabei weniger stark ausgeprägt als bei Hunden (BAY & JOHNSON, 2004). Neben den oben genannten Lungenwürmern sind Bakterien (*Pasteurella* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bordetella bronchiseptica*, *Mycoplasma* spp., *Salmonella typhimurium* und Mycobakterien), Viren (Felines Herpesvirus), Pilze (*Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* spp. und *Mucor* spp.) sowie Protozoen (*Toxoplasma gondii*) als potenzielle Erreger von Pneumonien bei Katzen beschrieben (BART et al., 2000; MACDONALD et al., 2003; FOSTER et al., 2004b). Katzen mit Chylothorax können gelegentlich Husten zeigen (BAY & JOHNSON, 2004). Dyspnoe und Atemnot sind häufige Symptome bei Katzen mit akutem kongestiven Herzversagen und treten auch bei Patienten mit Thoraxerguss oder Pneumothorax auf. Zur Unterscheidung dieser verschiedenen Erkrankungen sind oft schon die Befunde der klinischen Untersuchung hilfreich (BAY & JOHNSON, 2004).

## **5.1 Klinische Untersuchung**

Viele Katzen mit Asthma können in Ruhe völlig normal erscheinen, und auch die Lungenauskultation kann unauffällig sein. Da Asthma eine obstruktive Erkrankung der kleinen, unteren Atemwege ist, zeigen die meisten Katzen bei der Atmung eine verlängerte Expirationsphase, und man kann mit oder ohne Stethoskop – am häufigsten beim Ausatmen – ein Giemen oder Knistern hören (PADRID, 2000b). Paradoxerweise kann bei manchen Patienten auch eine auffällig stille Atmung auskultiert werden, die auf mangelnden Luftfluss bei hochgradiger Bronchokonstriktion schließen lässt (MOSES & SPAULDING, 1985). Distal der obstruierten Atemwege gefangene Luft kann dazu führen, dass der Brustkorb weniger leicht komprimierbar ist und fassartig aussieht. Viele Katzen zeigen eine erhöhte tracheale Sensibilität, und bei Palpation des Halsteils der Trachea lässt sich Husten auslösen (JOHNSON, 1997).

## **5.2 Labordiagnostik**

Laboruntersuchungen sollten in der Diagnostik des felines Asthmas vor allem durchgeführt werden, um andere systemische Erkrankungen zu erkennen oder auszuschließen. Dazu gehören ein rotes und weißes Blutbild und Differenzialblutbild sowie serumchemische Parameter und parasitologische Kotuntersuchungen (BAY & JOHNSON, 2004).

### **5.2.1 Blutuntersuchungen**

Ungefähr 20 % der Katzen mit Asthma zeigen eine periphere Eosinophilie (MOISE et al., 1989; CORCORAN et al., 1995a; DYE et al., 1996), und je schwerer die Erkrankung ist, desto höher erscheint die Wahrscheinlichkeit, dass das Tier eine Eosinophilie entwickelt (DYE et al., 1996). Allerdings ist dieser Befund nicht spezifisch, da es einige Differenzialdiagnosen gibt, die ebenfalls eine periphere Eosinophilie verursachen können (Lungen- oder Herzwurminfektion, andere Endo- oder Ektoparasiten, Allergien). Es kann auch ein Stressleukogramm vorkommen (BAY & JOHNSON, 2004). Eine chronische Hypoxämie kann einen kompensatorischen Anstieg des Hämatokrits verursachen; dies tritt aber nicht häufig auf. Biochemische Parameter ergeben kaum Informationen hinsichtlich bronchialer Erkrankungen (BAY & JOHNSON, 2004). Manche Katzen zeigen eine Hyperglobulinämie, was auf eine chronische

Immunstimulierung hindeutet (FOSTER et al., 2004a). Bei Katzen mit respiratorischen Symptomen, die in den entsprechenden endemischen Gebieten leben, sind Herzwurmantigen- und -antikörpernachweise zum Ausschluss dieser Infektion sinnvoll (BYERS & DHUPA, 2005a).

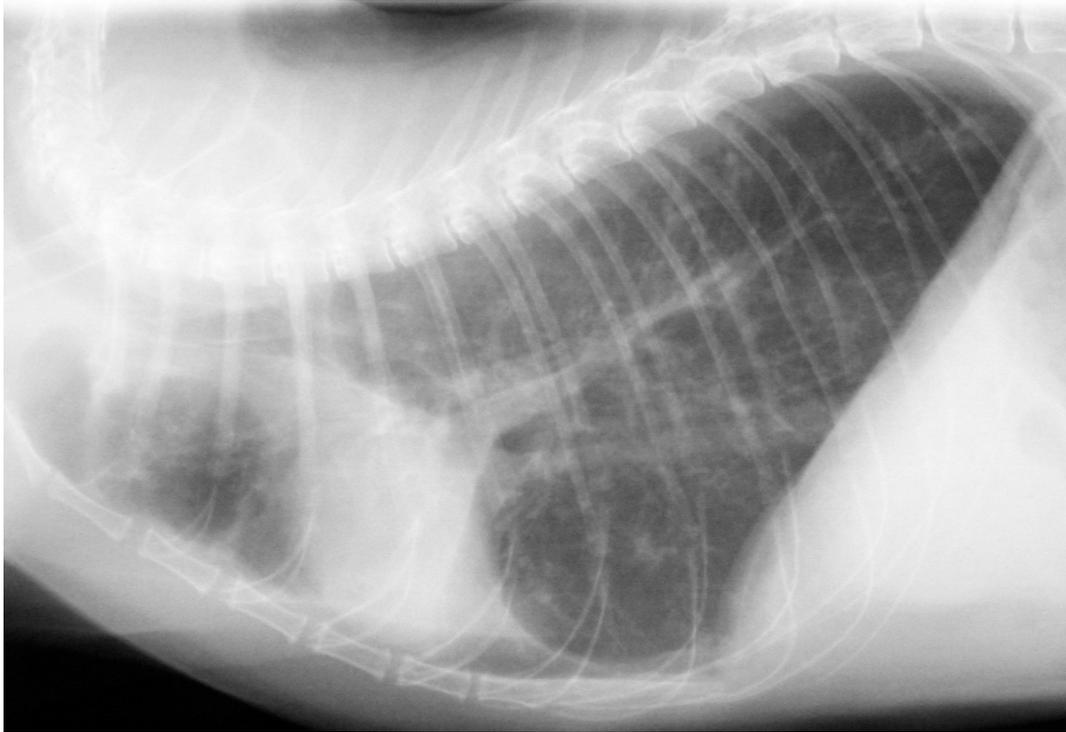
### 5.2.2 Kotuntersuchung

Beim Lungenwurmbefall mit *A. abstrusus* gilt der Nachweis der Larven 1 in der Kotuntersuchung mittels Auswanderungsverfahren (Bärmann-Trichterverfahren) als Goldstandard in der Diagnostik (TRAVERSA & GUGLIELMINI, 2008). Das Verfahren hat allerdings den Nachteil, dass es relativ zeitintensiv (24-36 Stunden) ist und die Parasiten in der für *A. abstrusus* mit zwei bis vier Monaten angegebenen Präpatenzzeit nicht nachgewiesen werden können (RIBEIRO & LIMA, 2001).

### 5.3 Röntgen

Röntgenaufnahmen des Thorax sind eine wichtige Komponente in der Diagnostik bei Verdacht auf felines Asthma. Die am häufigsten berichteten radiologischen Veränderungen bei Katzen mit Asthma sind Hinweise auf verdickte Bronchialwände („Donuts“ und „Eisenbahnschienen“) aufgrund der Atemwegsentzündung (CORCORAN et al., 1995a; DYE et al., 1996; PADRID, 2000a; GADBOIS et al., 2009). Weitere beim felinen Asthma vorkommende radiologische Veränderungen sind diffuse interstitielle und alveoläre Zeichnungen, Lungenhyperinflation und erhöhte Strahlendurchlässigkeit sowie Atelektase einzelner Lungenlappen (GADBOIS et al., 2009). Der rechte mittlere Lungenlappen scheint bei Katzen mit Asthma besonders anfällig für Atelektasen zu sein (MOISE et al., 1989). Als Ursache wird vermutet, dass der rechte mittlere Bronchus durch seine Lage und den kleinen Durchmesser besonders für Schleimansammlungen prädisponiert ist, die dann zur Obstruktion des gesamten Lungenlappens führen (SUTER & LORD, 1984; LAMB, 2007).

Aerophagie ist ein häufiger Befund bei Katzen, die mit Dyspnoe vorgestellt werden (MOISE et al., 1989). Sehr selten weisen Katzen mit Asthma einen Pneumothorax oder Rippenfrakturen sekundär zu chronischen Beeinträchtigungen der Atmung und Atemnot auf (BAY & JOHNSON, 2004).



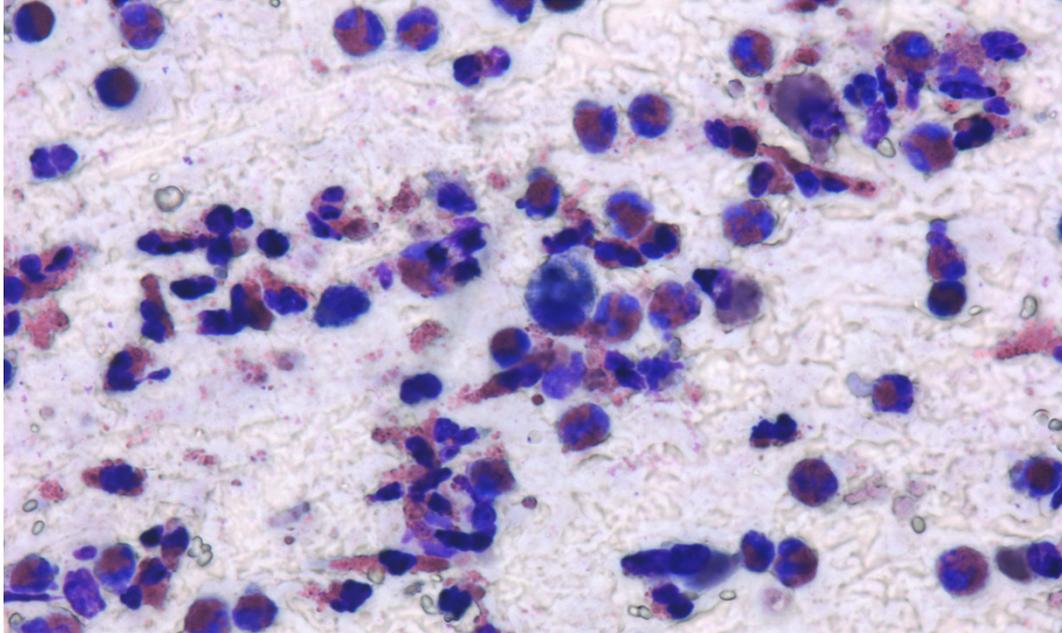
*Abbildung 1: Latero-laterale Röntgenaufnahme einer Katze mit Asthma mit hochgradiger Hyperinflation, bronchialer Lungzeichnung und Atelektase des rechten mittleren Lungenlappens.*

#### **5.4 Bronchoalveoläre Lavage**

Die zytologische Untersuchung von Proben einer bronchoalveolären Lavage (BAL) asthmatischer Katzen ergibt im Allgemeinen Hinweise auf eine Entzündung der Atemwege mit vermehrt eosinophilen und/oder neutrophilen Granulozyten (MOISE et al., 1989; FOSTER et al., 2004c). Auch bei gesunden Katzen können eosinophile Granulozyten in Spülproben aus den Atemwegen überwiegen (ein Prozentsatz bis 25 % wird allgemein als physiologisch angesehen), weshalb ein hoher Anteil an eosinophilen Granulozyten in der BAL nicht unbedingt pathognomonisch für Asthma ist (PADRID et al., 1991; HAWKINS et al., 1994).

In einer Studie korrelierte die Anzahl von eosinophilen und neutrophilen Granulozyten in der BAL-Zytologie bei Katzen mit bronchialen Erkrankungen gut mit dem Schweregrad der Krankheit (DYE et al., 1996). Aufgrund der Tatsache, dass bisher noch nicht geklärt ist, welche Rolle Infektionen in der Pathogenese des felines Asthmas spielen und um bei verdächtigen Tieren eine bakterielle Infektion differenzialdiagnostisch auszuschließen, sollten aseptisch gehandhabte

Proben der Spülflüssigkeit bakteriologisch auf aerobe Bakterien und Mykoplasmen untersucht und gegebenenfalls ein Antibiogramm erstellt werden (BAY & JOHNSON, 2004).



*Abbildung 2: BAL-Zytologie einer Katze mit einem hohen Anteil an eosinophilen Granulozyten.*

Bei Katzen mit Asthma wurden verschiedene Populationen von aeroben Bakterien nachgewiesen (MOISE et al., 1989; FOSTER et al., 2004a), aber die gleichen Bakterien können auch aus den Atemwegen von gesunden Katzen isoliert werden (PADRID et al., 1991). Daher ist die Signifikanz einer positiven bakteriologischen Untersuchung bislang nicht bekannt. Diese Bakterien besiedeln vermutlich die unteren Atemwege nur und verursachen keine Lungeninfektion. Eine positive bakteriologische Untersuchung kann aussagekräftiger sein, wenn primär (ohne Anreicherungsschritt) eine große Keimzahl in Reinkultur angezchtet wird oder wenn intrazelluläre Erreger oder das Vorherrschen eines einzigen Bakterientyps in der BAL-Zytologie sichtbar sind (BAY & JOHNSON, 2004). Da Spülproben leicht durch Keime aus der Maulhöhle kontaminiert werden können, sollte bei der zytologischen Untersuchung sorgfältig nach Plattenepithelien als Zeichen einer oropharyngealen Kontamination gesucht werden (MCCULLOUGH & BRINSON, 1999).

Die Isolation von *Mycoplasma* spp. ist schwierig und erfolgt mittels spezieller

Nährmedien (RANDOLPH et al., 1993a). Die Rolle von Mykoplasmen bei felinem Asthma bleibt unbekannt. Allerdings könnten diese Erreger wichtig sein, da *Mycoplasma* spp. bislang nur aus den unteren Atemwegen von Katzen mit Atemwegserkrankungen isoliert wurden, nicht aus unteren Atemwegen gesunder Katzen (PADRID et al., 1991; RANDOLPH et al., 1993b).

### 5.5 Lungenfunktionstests

In der Humanmedizin gehören Lungenfunktionstests zu den Routineuntersuchungen bei Patienten mit chronischer Bronchitis oder Asthma, auch zur Kontrolle des Therapieerfolgs. Parameter wie die Vitalkapazität, Atemwegswiderstand, totale Lungkapazität und das forcierte expiratorische Volumen können gemessen werden, um Atemwegserkrankungen zu evaluieren und den Therapieerfolg zu kontrollieren (WEST, 2005b). Da aber die Kooperation der Patienten in der Tiermedizin limitiert ist, können hier nicht die gleichen Untersuchungen durchgeführt werden. Allerdings wurden Methoden entwickelt, um die Atemmechanik narkotisierter oder wacher Katzen zu untersuchen. An wachen Tieren kann die Messung des Luftstroms bei der Ruheatmung als nichtinvasive Untersuchung zur Lungenfunktionsprüfung herangezogen werden. Diese Methode hat bestätigt, dass bei Katzen mit Asthma das Verhältnis von Expirationsdauer zu Inspirationsdauer vergrößert, der Atemstrom bei Ruheatmung vermindert und der mittlere Lungenwiderstand erhöht ist. Diese Veränderungen im Widerstand während der Expirationsphase sind mit der Diagnose einer obstruktiven Erkrankung der unteren Atemwege vereinbar (MCKIERNAN et al., 1993).

Weitere Methoden, die nichtinvasive Techniken der Lungenfunktionsmessung ermöglichen könnten, werden zurzeit untersucht. Die Ganzkörperplethysmografie hat sich bei gesunden Katzen zur Messung der Atemwegsreaktivität als nützlich erwiesen (HOFFMAN et al., 1999). Neuerdings kommt mit der „Head-Out Plethysmography“ auch eine Methode zum Einsatz, bei der die Tiere nicht mit dem ganzen Körper in dem Plethysmografen sind, sondern den Kopf nach draußen strecken können (HOFFMAN, 2007). Die Anwendung dieser Technik bei Katzen mit Asthma würde eine Bestätigung der Atemwegshyperreagibilität und die quantitative Evaluierung des Ansprechens auf Therapeutika erlauben. Andere

Methoden zur Lungenfunktionsprüfung funktionieren nur am narkotisierten Tier und wurden daher bisher noch nicht an großen Gruppen klinischer Fälle evaluiert. Bei einer Studie an Katzen mit Asthma konnte allerdings gezeigt werden, dass der Lungenwiderstand mit der Schwere der Erkrankung ansteigt, was einen objektiven Parameter zur Beurteilung der Erkrankung bieten würde (DYE et al., 1996).

### **5.6 Atemanalyse**

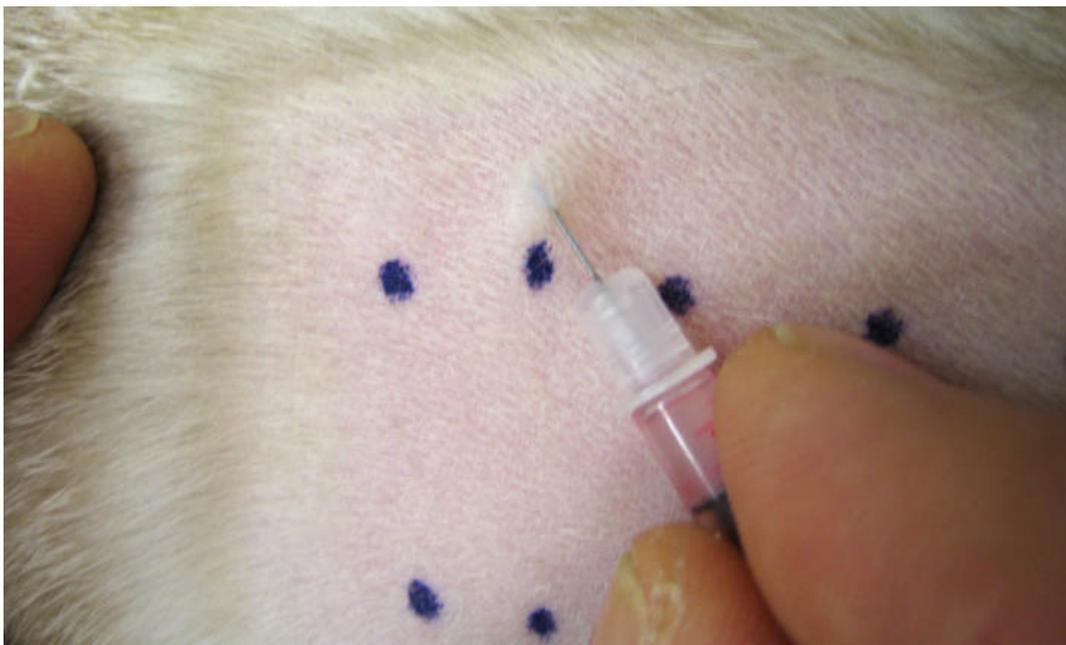
Eine relativ neue, nichtinvasive Methode in der Tiermedizin ist die Analyse von Biomarkern im Atemkondensat. Das Atemkondensat ist der in flüssiger Form vorliegende Anteil der Ausatemluft. Es enthält neben gasförmigen Bestandteilen und dem Wasserdampf eine Aerosolfraktion aus der auf der Epithelschicht der Atemwege und der Alveolen befindlichen extrazellulären Flüssigkeit. Diese Methode wurde bei Pferden, Hunden und Katzen untersucht. Als Marker kommen unter anderem verschiedene Moleküle wie Stickoxid (NO), Kohlenmonoxid (CO) oder verschiedene Ethane und Pentane infrage (WYSE et al., 2004). Bei Katzen wurde als Biomarker Wasserstoffperoxid (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) in einer Studie an gesunden Tieren gemessen, für die sich ähnliche Werte ergaben wie für gesunde Menschen oder Pferde (SPARKES et al., 2004). In einer Studie an 18 Katzen mit experimentell induziertem Asthma korrelierte der Wasserstoffperoxidgehalt im Atemkondensat sehr gut mit dem Prozentsatz der eosinophilen Granulozyten in der BAL-Zytologie (KIRSCHVINK et al., 2005).

### **5.7 Allergiediagnostik**

Obwohl allergische Reaktionen als Ursache für felines Asthma schon lange vermutet wurden (MOSES & SPAULDING, 1985) und zumindest bei Katzen mit experimentell induziertem Asthma auch nachgewiesen werden konnten (NORRIS et al., 2001), wurden bislang nur wenige Studien zur Allergiediagnostik bei Katzen mit felinem Asthma publiziert. Allgemein kann Allergiediagnostik unter normalen klinischen Bedingungen auf zweierlei Arten durchgeführt werden, als Hauttest (Intrakutantest, Pricktest oder Patchtest) oder als Nachweis von allergenspezifischem IgE im Blut (KROEGEL, 2002).

### 5.7.1 Hauttest

In der Veterinärmedizin wird von den verschiedenen Hauttests der Intrakutantest am häufigsten durchgeführt, während in der Humanmedizin vielfach der Pricktest zur Allergiediagnostik verwendet wird (HILLIER & DEBOER, 2001). Beim Intrakutantest werden ausgewählte Allergene intrakutan injiziert und nachfolgend die Reaktion anhand der Quaddelgröße und -farbe in Relation zu einer Positivkontrolle (mit Histamin) evaluiert. Bei Katzen gilt dieser Test in Durchführung und Interpretation als schwierig, da hier die Quaddeln eher schwach ausgeprägt sind und schnell schwinden (SCHLEIFER & WILLEMSE, 2003). Einige Autoren befürworten daher eine direkt nach der Allergeninjektion erfolgende intravenöse Applikation einer Fluoresceinlösung und die nachfolgende Evaluierung der Quaddeln unter einer Woodschen Lampe. Dieses Verfahren soll die Interpretation der Testergebnisse erleichtern (KADOYA-MINEGISHI et al., 2002; SCHLEIFER & WILLEMSE, 2003).



*Abbildung 3: Intrakutane Injektion einer Allergenlösung im Rahmen eines Intrakutantests bei einer Katze mit Asthma.*

### 5.7.2 Allergenspezifisches Immunglobulin E

Seit einiger Zeit bieten viele kommerzielle Labors Blutallergietests zur Allergenidentifizierung an. Es kamen verschiedene Messmethoden wie der „radioallergosorbent test“ (RAST), der „enzyme-linked immunosorbent assay“ (ELISA) oder der „liquid phase immunoenzymatic assay“ des Veterinary Allergy

Reference Labs (VARL), Pasadena, Kalifornien, USA, zum Einsatz. Die meisten Erfahrungen mit Blutallergietests in der Veterinärmedizin liegen bei Hunden mit atopischer Dermatitis vor. Dort galt der Intrakutantest lange als beste Methode und Goldstandard zur Identifizierung von Allergenen (REEDY et al., 1997), denn anfangs stimmten die Ergebnisse aus Blut- und Hauttest oft kaum überein (CODNER & LESSARD, 1993). Die größere Anzahl positiver Befunde aus ELISA- und RAST-Tests wurden eher als falsch positive Ergebnisse gewertet, was auch durch die Tatsache, dass viele klinisch gesunde Hunde in diesen Tests positive Ergebnisse aufwiesen, untermauert wurde (GRIFFIN et al., 1990). Neuere Testsysteme, in denen die  $\alpha$ -Kette des unter anderem auf Mastzellen lokalisierten, für IgE hochaffinen Fc $\epsilon$ -Rezeptor 1 (Fc $\epsilon$ R1 $\alpha$ ) verwendet wird (Heska™ Allercept™ Detection System, Heska, Fort Collins, USA), haben sich jedoch mittlerweile als zuverlässiger in der Allergenidentifizierung erwiesen (BEVIER et al., 1997a).

Bei Katzen beschränkt sich fast die gesamte Literatur auf die Anwendung der Blutallergietests bei Katzen mit atopischer Dermatitis. Ähnlich wie beim Hund galten die älteren Testmethoden für IgE als sehr ungenau (FOSTER & O'DAIR, 1993). Auch in einer Studie, die den neueren Fc $\epsilon$ R1 $\alpha$ -ELISA für zwei Hausstaubmilben-Antigene bei gesunden und allergischen Katzen mit den Resultaten des Hauttests verglich, stellten die Autoren den klinischen Nutzen des IgE-Tests bei Katzen mit atopischer Dermatitis infrage (TAGLINGER et al., 2005). In einer weiteren Studie, die den Fc $\epsilon$ R1 $\alpha$ -ELISA bei gesunden Katzen evaluierte, konnten die Genauigkeit und Sensitivität des Tests wegen einer sehr geringen Anzahl positiver Reaktionen im Intrakutantest nicht berechnet werden. Allerdings ergab sich beim Vergleich der negativen Ergebnisse im Intrakutantest und IgE-Test eine Spezifität von 88,9 % (BEVIER et al., 1997b).

Nur eine Studie untersuchte die Prävalenz positiver Reaktionen im Hauttest und Serum-IgE-Test bei Katzen mit felinem Asthma und verglich diese mit gesunden Katzen (MORIELLO et al., 2007). Die erkrankten Katzen zeigten signifikant mehr positive Reaktionen in beiden Tests; es wurde jedoch nicht versucht, die Ergebnisse der beiden Tests miteinander zu korrelieren.

## **6 Therapie**

Für die Behandlung von felinem Asthma gibt es keine einheitlich beschriebene Strategie, und bislang liegen nur sehr wenige Studien vor, die spezifische Behandlungen für Katzen mit Asthma evaluieren. In der Humanmedizin wurden von einem Expertenkomitee essenzielle Komponenten der Therapie für Asthmapatienten festgelegt, wie objektive Lungenfunktionsmessungen zur Einschätzung des Krankheitsgrades und zum Monitoring der Therapie, Kontrollmaßnahmen zur Allergenvermeidung, eine umfassende Pharmakotherapie zum Langzeitmanagement und intensive Schulungen für den Patienten und dessen Familie (National Asthma Education and Prevention Program, 2007). Eine ähnliche Herangehensweise – entsprechend abgewandelt für tiermedizinische Patienten und Besitzer – wäre auch bei der Behandlung von Katzen mit Asthma empfehlenswert (BAY & JOHNSON, 2004).

Grundsätzlich ist bei der antiasthmatischen Therapie zwischen der Dauertherapie und der Notfalltherapie zu unterscheiden. Eine Sonderstellung nimmt als bislang einzige kausale Therapieform die spezifische Immuntherapie ein. Analog zur Humanmedizin (KROEGEL, 2002) lässt sich die Therapie beim felinen Asthma wie in Abbildung 4 schematisch darstellen.

### **6.1 Medikamente zur Behandlung von felinem Asthma**

Verschiedene Wirkstoffe kommen zur Behandlung von felinem Asthma als Mono- oder Kombinationstherapie infrage. Deren Anwendung beruht meist auf empirischen Erfahrungen; nur für wenige Medikamente wurde die Wirksamkeit in meist experimentellen Studien an Tiermodellen publiziert.

#### **6.1.1 Glukokortikoide**

Die Therapie, die für felines Asthma als am zuverlässigsten und effektivsten gilt, ist der langfristige Einsatz von oralen, anfangs hochdosierten Glukokortikoiden (BAY & JOHNSON, 2004; REINERO et al., 2005). Die Unterdrückung der zugrunde liegenden Entzündung ist auch bei relativ asymptomatischen Katzen empfehlenswert, da beim Menschen bekannt ist, dass Asthmatiker auch in Phasen ohne klinische Symptome eine Atemwegsentzündung haben (BEASLEY et al., 1989). Beim Menschen werden Glukokortikoide hauptsächlich inhalativ

verwendet, womit eine topische Behandlung mit hochwirksamen Medikamenten ohne das Ausmaß an schweren Nebenwirkungen, die bei systemisch angewandten Glukokortikoiden auftreten können, ermöglicht wird (KROEGEL, 2002).

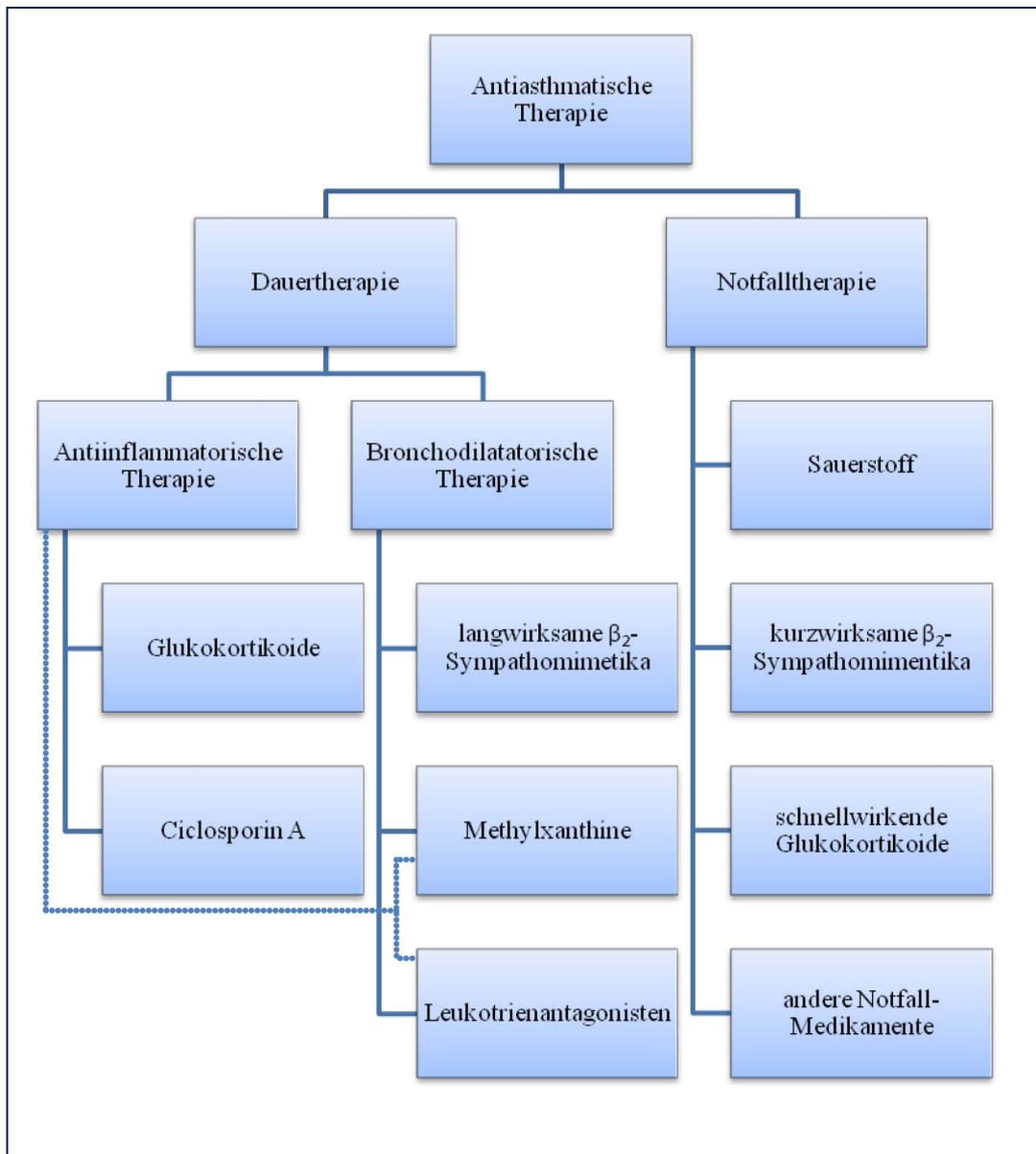


Abbildung 4: Schematische Einteilung der Therapiemöglichkeiten bei feline Asthma (analog zu KROEGEL, 2002).

#### 6.1.1.1 Systemische Glukokortikoide

Die meisten Katzen zeigen im Vergleich zu anderen Spezies weniger unerwünschte Wirkungen bei systemischer Therapie mit Glukokortikoiden, weswegen sie bei einem Großteil der Katzen sicher eingesetzt werden können. Empfehlenswert ist orales Prednison oder Prednisolon (zweimal täglich 0,5-1 mg/kg p. o. für ein bis zwei Wochen) mit nachfolgender, langsamer

Dosisreduktion und nach Möglichkeit Verlängerung des Dosierungsintervalls auf 48 Stunden (JOHNSON, 2001). Für den Einsatz von länger wirksamen oralen Glukokortikoiden sind bislang keine Vorteile bekannt. Langwirksame Depotpräparate können eingesetzt werden, wenn die Besitzer der Katze keine Tabletten eingeben können. Methylprednisolonacetat kann in einer Dosierung von 10-20 mg pro Katze i. m. oder s. c. alle zwei bis vier Wochen appliziert werden (BAY & JOHNSON, 2004).

### **6.1.1.2 Inhalative Glukokortikoide**

Neben der herkömmlichen systemischen (oralen oder parenteralen Therapie) hat sich mittlerweile auch eine Therapie mittels inhalierter Wirkstoffe fest etabliert. Die dazu notwendige Technik entstammt der humanmedizinischen Pädiatrie, da bei Babys und Kleinkindern mit Asthma die Medikamente (sowohl antiinflammatorische als auch bronchodilatatorische Wirkstoffe) ebenfalls ohne die Mithilfe der Patienten (aktives Inhalieren) appliziert werden müssen. In der Pädiatrie werden daher die Dosier-Aerosole in ein Zwischenstück, den sogenannten Spacer gesprüht, das je nach Alter mit Maske oder Mundstück versehen ist, und die Kinder atmen den Wirkstoff aus diesem Spacer ein (KROEGEL, 2002). Inzwischen werden für die Veterinärmedizin eigene Spacer für Hunde und Katzen mit entsprechenden Masken in verschiedenen Größen vertrieben (für die Katze Aerokat<sup>®</sup>, Trudell Medical, London, Kanada) (ROZANSKI et al., 2007). Für die Anwendung mit einem Spacer eignen sich nur Medikamente in Form eines Dosier-Aerosols, andere in der Humanmedizin verfügbare, inhalative Darreichungsformen wie Pulver-Inhaler, Diskus<sup>®</sup> etc. sind nicht zur Kombination mit einem Spacer vorgesehen. Der Hauptnachteil dieser Behandlungsmethode bei Katzen ist deren geringe Toleranz der Maske, die über Nase und Maul gehalten wird – insbesondere wenn zum Therapiezeitpunkt Atemnotsymptome bestehen. Außerdem ist die Therapie in der Regel teurer als die konventionelle systemische Therapie (ROZANSKI et al., 2007).

Medikamente für Lungenerkrankungen, die mittels Inhalation verabreicht werden, haben den Vorteil hoher Wirkstoffkonzentrationen in den Atemwegen bei deutlich reduzierten systemischen Nebenwirkungen. Inhalative Glukokortikoide und Bronchodilatoren bilden momentan in der Humanmedizin die Standardtherapie

für Asthmapatienten (ROZANSKI et al., 2007). Kontrollierte klinische Studien über den Einsatz von inhalativen Medikamenten bei Katzen mit natürlich aufgetretenem Asthma wurden bislang nicht publiziert, aber es wurden anekdotische Empfehlungen veröffentlicht. Es wird empfohlen, das Spray in den Spacer zu sprühen und die Maske für sieben bis zehn Atemzüge über Nase und Maul der Katze zu halten. Als Wirkstoff wird vor allem Fluticason empfohlen, ein Glukokortikoid, das auch beim Menschen zur Langzeittherapie eingesetzt wird. Je nach Schweregrad der Symptome wird das Dosier-Aerosol mit 125 oder 250 µg/Hub verwendet, die Anwendung erfolgt ein- bis zweimal täglich (PADRID, 2001; BAY & JOHNSON, 2004). Eine Studie bei Katzen mit experimentell induziertem Asthma belegt die Wirkung von inhaliertem Fluticason auf die Atemwegsentzündung (KIRSCHVINK et al., 2006). In einer anderen Studie wurde bei Katzen mit ebenfalls experimentell induziertem Asthma der Wirkstoff Flunisonid eingesetzt, was zwar die eosinophile Entzündung signifikant verminderte, dennoch konnte die Atemwegshyperreagibilität in Lungenfunktionsstests in dieser Studie nur durch oral verabreichte Glukokortikoide verringert werden (REINERO et al., 2005). Gelegentlich werden als weitere mögliche Wirkstoffe auch Beclomethason oder Budesonid eingesetzt (DOWLING, 2001; HIRT, 2003). Ganz allgemein müssen die Art der Therapie und die Häufigkeit der Applikation für jeden Patienten maßgeschneidert sein und je nach Ansprechen individuell angepasst werden (BAY & JOHNSON, 2004).

### **6.1.2 Bronchodilatoren**

Bronchodilatoren sind sowohl bei Menschen als auch bei Katzen mit Asthma besonders bei akuten, durch Bronchokonstriktion verursachten Exazerbationen essenziell. Sie finden sowohl als Notfallmedikament als auch als Langzeittherapeutikum Anwendung.

#### **6.1.2.1 $\beta_2$ -Sympatomimetika**

$\beta_2$ -Sympatomimetika gelten als die potentesten Bronchodilatoren, da sie als funktionelle Antagonisten der Bronchokonstriktion fungieren, unabhängig vom die Konstriktion stimulierenden Agens. Sie interagieren schnell mit  $\beta_2$ -adrenergen Rezeptoren verschiedener Zelltypen in der Lunge und führen über die Aktivierung der Adenylatcyclase zu einer intrazellulären Erhöhung von zyklischem

Adenosylmonophosphat (cAMP) und damit über weitere enzymkatalysierte Schritte zu einer Relaxierung der glatten Atemwegsmuskulatur. Auch auf Entzündungszellen finden sich  $\beta_2$ -Rezeptoren, deren Aktivierung die Sekretion von Entzündungsmediatoren inhibiert.  $\beta_2$ -Sympatomimetika stimulieren außerdem die Sekretion von Schleim in den Atemwegen, was schon vorhandene Sekrete weniger viskös macht, und sie verstärken die ziliäre Aktivität des Bronchialepithels (BOOTHE, 2004). Bei Katzen kommen vor allem Terbutalin und Salbutamol (im englischen Sprachraum Albuterol genannt) aus dieser Wirkstoffgruppe zum Einsatz, beide sind jedoch nur als humanmedizinische Produkte auf dem Markt. Parenterales Terbutalin ist das Mittel der Wahl bei Katzen mit einem akuten Asthmaanfall und wird in diesem Fall subkutan oder intramuskulär verabreicht (BYERS & DHUPA, 2005b). Der Wirkstoff kann aber auch in Form von Tabletten in der Langzeittherapie eingesetzt werden, um die Glukokortikoid-Dosis zu reduzieren, die für die Kontrolle der Symptome notwendig ist – besonders dann, wenn glukokortikoidinduzierte Nebenwirkungen (z. B. Diabetes mellitus, iatrogenes Hyperkortisolismus oder Infektionskrankheiten) zum Problem werden oder wenn die Therapie mit Glukokortikoiden allein keine ausreichende Wirkung hat (BAY & JOHNSON, 2004). Salbutamol kommt als kurzwirksamer Bronchodilatator vor allem bei der inhalativen Therapie zum Einsatz und eignet sich besonders als „Notfallspray“, das Besitzer bei einem akuten Anfall selbst bei ihrem Tier anwenden können, wenn es die Behandlung gewohnt ist (PADRID, 2001). Langwirksame  $\beta_2$ -Sympathomimetika sind nur zur inhalativen Therapie verfügbar, hierzu sind in der Humanmedizin Dosier-Aerosole mit den Wirkstoffen Salmeterol und Formoterol zugelassen. Beide wirken beim Menschen über einen Zeitraum von etwa zwölf Stunden und sind wegen ihrer im Vergleich zu Terbutalin oder Salbutamol langsam einsetzenden Wirkung nicht für die Notfallbehandlung geeignet (KROEGEL, 2002).

Die Langzeitanwendung von  $\beta_2$ -Sympathomimetika kann allerdings zu einer verminderten Wirkung durch die Herabregulierung der  $\beta$ -Rezeptoren führen, ein Problem, das in der Humanmedizin durch die Anwendung korrekter Dosierungen weitgehend vermieden wird (REED & KELLY, 1990). Katzen, die eine chronische Atemwegsobstruktion aufgrund von Remodelling der Atemwege

zeigen, sprechen häufig weniger gut auf die Therapie mit  $\beta_2$ -Sympathomimetika an (BAY & JOHNSON, 2004). Mögliche Nebenwirkungen der Therapie mit Terbutalin sind Tachykardie, Nervosität und, wegen der schwachen  $\beta_1$ -agonistischen Wirkung, Hypertension (BYERS & DHUPA, 2005b).

### **6.1.2.2 Methylxanthine**

Methylxanthin-Derivate gehörten lange Zeit zur Standardtherapie beim humanen Asthma (MCFADDEN, 1985) und können auch bei Katzen mit Asthma nützlich sein. Medikamente aus dieser Wirkstoffkategorie bewirken durch eine Kombination von verschiedenen Mechanismen eine Bronchodilatation (BAY & JOHNSON, 2004).

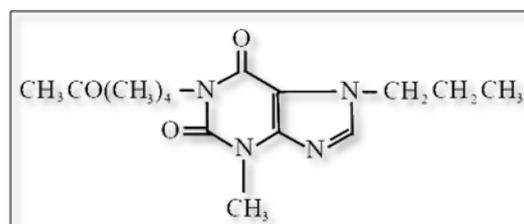
#### **6.1.2.2.1 Theophyllin/Aminophyllin**

Aminophyllin unterscheidet sich von Theophyllin nur durch die Addition einer Ethylendiamin-Gruppe an dessen Struktur. Dadurch ergibt sich für Aminophyllin ein höheres Molekulargewicht, sodass sich beide Medikamente zwar nicht in der Wirkung, aber in der Dosierung und im Wasserbindungsvermögen unterscheiden (PLUMB, 2005). Lange dachte man, dass die Wirkung von Theophyllin darin begründet liegt, dass es die Phosphodiesterase (PDE) inhibiert, wodurch die intrazelluläre cAMP-Konzentration erhöht wird und eine Bronchodilatation erfolgt (HENDELES & WEINBERGER, 1983). Dies ist mittlerweile sehr umstritten, da Theophyllin die PDE in therapeutischen Dosen nicht hemmt. Einige Isoenzyme der PDE sind an verschiedenen Stellen in der Zelle lokalisiert, von denen manche für Medikamente nicht erreichbar sind. Auch wenn Theophyllin nicht auf alle Phosphodiesterasen wirkt, inhibiert es wohl ein bestimmtes Isoenzym, was zur bronchodilatatorischen Wirkung beiträgt. Außerdem inhibiert es Adenosin, einen Mediator der Bronchokonstriktion, und interferiert mit der intrazellulären Calcium-Bereitstellung (BARNES et al., 1988). Andere positive Effekte auf den Respirationstrakt umfassen die Inhibition sowohl der Mastzell-Degranulierung als auch der Freisetzung von anderen Entzündungsmediatoren, die Verbesserung der mukoziliären Clearance und die Prävention von mikrovaskulärem Flüssigkeitsaustritt (PERSSON, 1986) sowie einen kräftigenden Effekt auf die Atemmuskulatur (BAY & JOHNSON, 2004). In pharmakokinetischen Studien wurde eine Dosis für langwirksame orale Theophyllin-

Retardformulierungen von einmal täglich (abends) 20-25 mg/kg festgelegt (DYE et al., 1989; DYE et al., 1990). Allerdings sind die untersuchten Präparate auf dem deutschen Markt nicht erhältlich und es ist nicht bekannt, inwiefern langwirksame Theophyllin-Generika bei Katzen mit den untersuchten Präparaten bioäquivalent sind. Nachteilig ist die enge therapeutische Breite von Theophyllin und Aminophyllin. Besonders zu Beginn der Therapie werden häufig Nebenwirkungen in Form von gastrointestinalen (Übelkeit, Erbrechen und Durchfall) sowie zentralnervösen Symptomen, wie Nervosität, Übererregbarkeit, Tremor und Tachykardie, beschrieben (PLUMB, 2005).

#### 6.1.2.2 Propentofyllin

Propentofyllin gehört wie Theophyllin ebenfalls in die Gruppe der Xanthin-Derivate und wurde – zunächst unter dem Namen „HWA 285“ – seit Beginn



der 1980er-Jahre beim Menschen vor allem als Therapeutikum bei Demenzerkrankungen und zerebralen

Abbildung 5: Strukturformel von Propentofyllin

Ischämien erforscht (KITNER et al., 1997). Es gelangte jedoch, nachdem es in einer klinischen Phase-IIIb-Studie nicht überzeugt hatte, bis jetzt nicht als Humanarzneimittel auf den Markt (MEDSCAPE MEDICAL NEWS, 2000). Für die Veterinärmedizin ist es jedoch zur Behandlung zerebraler Durchblutungsstörungen beim Hund zugelassen (Karsivan<sup>®</sup>, Intervet Deutschland GmbH, Unterschleißheim).

Propentofyllin inhibiert – ähnlich wie andere Xanthinderivate – Isoenzyme der PDE, seine Hauptwirkung liegt aber wahrscheinlich in der Beeinflussung des Adenosinstoffwechsels. Adenosin ist im Körper an zahlreichen Stoffwechselprozessen beteiligt (z. B. als Adenosintriphosphat (ATP) oder als cAMP), hat aber auch eigenständige physiologische Wirkungen. Gewöhnlich liegt es in niedrigen Konzentrationen vor allem im Extrazellulärraum vor, seine Konzentration kann aber in metabolischen Stresssituationen um ein Vielfaches ansteigen. Adenosin interagiert mit spezifischen Rezeptoren auf der Zelloberfläche oder wird von speziellen Transportproteinen durch die

Zellmembran geschleust. Bislang wurden vier Untertypen von Adenosin-Rezeptoren identifiziert: A<sub>1</sub>, A<sub>2A</sub>, A<sub>2B</sub> und A<sub>3</sub>, von denen jeder an der Steuerung unterschiedlicher physiologischer Reaktionen beteiligt ist (DIP, 2009). Adenosinrezeptoren kommen in zahlreichen Zellarten und Geweben vor, u. a. im zentralen Nervensystem, im Herz-Kreislauf-System, aber auch im Atmungsapparat. Propentofyllin wirkt antagonistisch auf die Rezeptoren A<sub>1</sub>, A<sub>2A</sub> und A<sub>2B</sub>, gleichzeitig hemmt es auch die Adenosin-Wiederaufnahme in die Zelle (FREDHOLM et al., 1992; PARKINSON et al., 1993). Dadurch kommt es zur Verstärkung der natürlichen Effekte von Adenosin, das antioxidativ, immunmodulatorisch, neuro- und kardioprotektiv wirkt (SCARAMUZZI & BAKER, 2003). Weiterhin führt Propentofyllin zu einer verbesserten Gewebepерfusion durch seine Wirkung auf die glatte Muskulatur peripherer Gefäße (HUDLICKA et al., 1981) und hat einen positiven Effekt auf die Verformbarkeit der Erythrozyten (SEIFFGE & KATSUYOSHI NAGATA, 1985). Vermutlich besonders über den Antagonismus am A<sub>2B</sub>-Rezeptor werden verschiedene antiinflammatorische Wirkungen vermittelt; so inhibiert Propentofyllin die Rekrutierung und Aktivierung von neutrophilen Granulozyten (ZHANG & FREDHOLM, 1994; ZHANG et al., 1996) und die Produktion von verschiedenen Zytokinen [IL-1 $\beta$ , IL-6 und Tumor-Nekrosefaktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )] (MIKI & MIKI, 1991). Propentofyllin hat im Unterschied zu Theophyllin keine ZNS-erregende Wirkung. In einer unveröffentlichten Untersuchung wurden die bronchodilatatorischen Eigenschaften von Propentofyllin mit denen von Theophyllin bei Ratten mit experimentell induzierter Bronchokonstriktion verglichen (ANAGNOSTOPULOS, 1996). Demnach war die bronchodilatatorische Wirkung beider Substanzen vergleichbar, die therapeutische Dosis lag für Propentofyllin allerdings nur halb so hoch wie für Theophyllin. Zum Einsatz von Propentofyllin bei Katzen, speziell bei felinem Asthma, liegen bislang nur anekdotische Berichte vor, wonach es gut verträglich und auch wirksam sein soll (KINDLER, 1997).

### 6.1.3 Cyproheptadin

In *In-vitro*-Studien wurde gezeigt, dass Serotonin, das – als Besonderheit bei Katzen – von Mastzellen als hauptsächlicher Entzündungsmediator freigesetzt

wird, zur Kontraktion der glatten Atemwegsmuskulatur beiträgt und dass Cyproheptadin, ein Serotoninantagonist, diese Wirkung signifikant abschwächt (PADRID et al., 1995). Deswegen wird der Einsatz von Cyproheptadin bei Katzen mit Asthma von einigen Autoren als Versuchstherapie befürwortet (BAY & JOHNSON, 2004). In einer Studie an Katzen mit experimentell induziertem Asthma zeigte die Behandlung mit der empfohlenen Dosis Cyproheptadin bei vier der sechs behandelten Katzen keinen Einfluss auf die Lungenfunktion, bei zwei Katzen wurde jedoch eine signifikant verringerte Atemwegshyperreagibilität festgestellt (REINERO et al., 2005).

#### **6.1.4 Ciclosporin A**

Durch das Wissen um die Rolle, die aktivierte T-Lymphozyten in der Pathophysiologie des Asthmas spielen, kann theoretisch hergeleitet werden, dass Ciclosporin A (CsA), ein potenter Inhibitor der T-Zell-Aktivierung, in der Asthmatherapie wirksam sein könnte. Bei Katzen mit experimentell induziertem Asthma verminderte CsA strukturelle Veränderungen in der Atemwegspathologie und schwächte funktionelle Veränderungen der Atemwegsreaktivität ab (PADRID et al., 1996). Es verringerte asthmatische Spätreaktionen, konnte aber die asthmatische Frühreaktion mit der Aktivierung vom Mastzellen *in vivo* nicht verhindern (MITCHELL et al., 1998). Es wird vermutet, dass die Therapie mit CsA vor allem für Katzen mit besonders schwerem Asthma oder für Tiere, die auf das Standardmanagement nicht reagieren, indiziert sein könnte – aber bisher wurden dazu noch keine klinischen Studien durchgeführt (BYERS & DHUPA, 2005b). In der Humanmedizin ist der Einsatz von CsA bei Asthmapatienten aufgrund seiner beim Menschen ausgeprägten Nebenwirkungen (Nephrotoxizität) auf Einzelfälle beschränkt (KROEGEL, 2002).

#### **6.1.5 Leukotrienantagonisten**

Leukotriene sind Entzündungsmediatoren, die zur Pathophysiologie mancher Asthmaformen beim Menschen beizutragen scheinen und in Tiermodellen zur Kontraktion glatter Atemwegsmuskulatur, erhöhter mikrovaskulärer Permeabilität, Stimulation der Schleimproduktion und verminderter mukoziliärer Clearance führen und eosinophile Granulozyten anlocken (BUSSE, 1998). Welche Rolle Leukotriene in der Pathogenese des felines Asthmas spielen, ist bislang nicht

bekannt, und es wurden widersprüchliche Ergebnisse bei der Messung von Leukotrienmetaboliten im Urin von Katzen mit Asthma publiziert (MELLEMA et al., 1999; PADRID, 2000a). Während bei Menschen mit Asthma mehrere Studien bei der Therapie mit Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten (LOFDAHL et al., 1999) oder 5-Lipooxygenase-Inhibitoren (LIU et al., 1996) eine mäßige klinische Verbesserung zeigten, konnte in *in-vitro*-Studien an Katzenlungen keine Verringerung der Atemwegskontraktion durch den Einsatz eines 5-Lipooxygenase-Inhibitors nachgewiesen werden (PADRID et al., 1995). Auch in einer Studie an Katzen mit experimentell induziertem Asthma konnte mit dem Leukotrienantagonisten Zafirlukast keine positive Wirkungen auf Parameter der Atemwegsentzündung und der Lungenfunktion beobachtet werden (REINERO et al., 2005).

#### **6.1.6 Anti-Interleukin-5-Antikörper**

Interleukin-5 (IL-5), ein Zytokin, das von aktivierten T-Lymphozyten sezerniert wird, scheint an der Asthmapathogenese beteiligt zu sein, indem es die Einwanderung von eosinophilen Granulozyten und bronchiale Hyperreagibilität induziert (WELLER, 1991). Das Gen für IL-5 von Katzen wurde bereits sequenziert (PADRID et al., 1998), allerdings ist die Rolle dieses Entzündungsmediators beim felines Asthma bislang noch nicht geklärt. Vorläufige Ergebnisse aus Studien bei Katzen mit experimentell induziertem Asthma, die inhalativ mit einem zerstäubten Anti-IL-5-Antikörper behandelt wurden, erscheinen vielversprechend. Bevor dessen Einsatz empfohlen werden kann, müssen mehr Informationen gesammelt werden (PADRID, 2000b).

#### **6.1.7 Andere Wirkstoffe zur Notfalltherapie**

Eine Reihe verschiedener Wirkstoffe wird bei Katzen gelegentlich zur Notfalltherapie bei akuten Asthmaanfällen eingesetzt.

##### **6.1.7.1 Atropin**

Atropin ist ebenfalls ein effektiver Bronchodilatator, allerdings kann es durch seine anticholinerge Wirkung Tachykardien auslösen und zur Eindickung des bronchialen Mucus führen, wodurch die Atemwegsobstruktion möglicherweise verschlimmert wird (BAY & JOHNSON, 2004).

### **6.1.7.2 Adrenalin**

Adrenalin ist ein potenter Bronchodilatator, sollte aber nur bei Katzen verwendet werden, die eine hochgradige Bronchokonstriktion zeigen und nicht auf andere Medikamente ansprechen und bei denen eine Herzerkrankung ausgeschlossen ist, da seine  $\alpha$ - und  $\beta_1$ -agonistische Wirkung Arrhythmien, Vasokonstriktion und systemische Hypertension auslösen kann (BAY & JOHNSON, 2004).

### **6.1.7.3 Magnesium**

In der Humanmedizin existieren Berichte über die adjuvante, intravenöse Verabreichung von Magnesium bei akuten Asthmaanfällen, die die Lungenfunktion signifikant verbesserte. Der zugrunde liegende Wirkmechanismus ist bislang nicht vollständig geklärt, vermutet wird eine Verdrängung von Calcium durch die Magnesiumionen, wodurch die calciummedierte Muskelkontraktion inhibiert werden soll. Andere Erklärungsansätze beinhalten die Wirkung auf den Parasympathikus, die Potenzierung von  $\beta_2$ -sympathomimetischen Effekten und einen Einfluss auf die Natrium-Kalium-Pumpe (ALTER et al., 2000; RODRIGO et al., 2000). Bislang liegen allerdings noch keine Studien zum Einsatz von intravenösem Magnesium bei Katzen mit Asthma vor. Auch die möglichen Nebenwirkungen wie Bradyarrhythmie, Hypotension und Muskelschwäche sollten bei seiner Anwendung beachtet werden (BYERS & DHUPA, 2005b)

## **6.2 Allergen- und Irritanzienvermeidung**

Da Umweltallergene und unspezifische Irritanzien wichtige Risikofaktoren bei der Entstehung und Verschlechterung von Asthma bei Katzen darstellen, können die Identifizierung von beteiligten Allergenen und die Einführung von Strategien, diese in der Umwelt der Katze zu vermeiden, zu einer Verbesserung der Asthmasymptomatik führen. Ein Therapieversuch durch Isolation der Katze in einem Raum mit minimierter Allergenexposition kann dabei helfen, den Grad des Effekts, den Allergene bei den einzelnen Katzen spielen, festzustellen. Ebenso kann es sinnvoll sein, die Katzenstreumarke zu wechseln und dabei Staub und Duftstoffe zu vermeiden (BAY & JOHNSON, 2004).

### 6.3 Allergenspezifische Immuntherapie

Als einzige kausale Therapiemöglichkeit kommt der spezifischen Immuntherapie (Hypo- oder Desensibilisierung) eine Sonderstellung unter den Therapiemöglichkeiten zu. Bei dieser Therapieform werden zuvor in Allergiestests identifizierte Allergene in steigender Dosierung meist über mehrere Wochen subkutan appliziert. Der genaue Wirkmechanismus ist nicht bekannt, man nimmt an, dass dabei eine Verschiebung der Th-Differenzierung in Richtung des Th1-Phänotyps stattfindet (KROEGEL, 2002). Beim Menschen ist diese Therapieform bei allergischem Asthma und allergischer Rhinokonjunktivitis inzwischen fest etabliert und weist besonders bei saisonalen Allergien sehr gute Erfolgsquoten auf – bei Allergien gegen Gräserpollen wurden Verbesserungen der klinischen Symptome bis zu 90 % beschrieben (WALKER et al., 2001), bei Hausstaubmilbenallergien immerhin eine 57%ige Reduktion der Symptome (OLSEN et al., 1997).

Bei Katzen wurden bislang nur wenige Studien zu dieser Therapieform veröffentlicht, und diese Veröffentlichungen beziehen sich fast ausschließlich auf die Therapie der atopischen Dermatitis, bei der Erfolgsquoten von ca. 50-75 % beschrieben sind (REEDY, 1982; MCDOUGAL, 1986; BETTENAY, 1998). In einer Studie wurden zwölf Katzen mit Symptomen für felines Asthma und positiven Hauttestresultaten einer spezifischen Immuntherapie unterzogen. Bei acht dieser Katzen waren die klinischen Symptome nach sechs bis neun Monaten Immuntherapie vollständig unter Kontrolle, und die Tiere benötigten keine anderen Medikamente. Bei den anderen vier Katzen konnte der Bedarf an inhalativen Glukokortikoiden deutlich reduziert werden (PROST, 2004). In mehreren Studien wurde bereits die sogenannte Rush-Immuntherapie an Katzen mit experimentell induziertem Asthma evaluiert, bei der die Steigerung der Allergenkonzentration nicht über Monate, sondern über Stunden bis Tage stattfindet (REINERO et al., 2006; REINERO et al., 2007). In einer weiteren Studie wurde die konventionelle Methode der subkutanen Injektionen mit einer intranasalen Anwendung der Rush-Immuntherapie verglichen. Beide Formen unterschieden sich dabei nicht in der Wirksamkeit, allerdings traten bei der intranasalen Anwendung signifikant weniger Nebenwirkungen auf (LEE-FOWLER et al., 2009).

## 7 Monitoring

Die Evaluierung des klinischen Ansprechens auf die Therapie ist das gebräuchlichste und anwenderfreundlichste Mittel, Katzen mit Asthma zu monitoren. Eine wirkungsvolle Therapie sollte die klinischen Symptome eliminieren oder zumindest signifikant minimieren. Wiederholte Röntgenaufnahmen des Thorax im Vergleich zu früheren Aufnahmen sind eine Möglichkeit, den Therapieerfolg objektiv zu beurteilen. Die Diagnose „felines Asthma“ sollte hinterfragt werden, wenn ein bis zwei Wochen nach Beginn einer geeigneten Therapie kein Ansprechen zu beobachten ist. Für die Beurteilung des Therapieerfolgs ist es sehr wichtig, dass der Besitzer die Medikamente auch wie vorgeschrieben verabreichen kann. Lungenfunktionsmessungen, sofern durchführbar, würden eine objektive Messmethode sowohl des initialen Schweregrads der Erkrankung als auch des Therapieerfolgs liefern (BAY & JOHNSON, 2004).

## 8 Prognose

Die Mehrheit der Katzen mit Asthma reagiert gut auf eine geeignete Therapie, jedoch wird angenommen, dass die meisten eine lebenslange Therapie benötigen. Bei Kindern ist eine Spontanheilung relativ häufig, sie „wachsen aus ihrem Asthma heraus“, während sie erwachsen werden. Obwohl dieses Szenario bei Katzen bislang nicht dokumentiert wurde, können auch bei einigen Katzen die Medikamente ausgeschlichen werden, ohne dass die Symptome zurückkehren. Ein kleiner Prozentsatz der Katzen kann einer akuten, schweren Bronchokonstriktion und daraus resultierender Atemnot erliegen, besonders, wenn eine Notfalltherapie zu spät durchgeführt wird. Manche Besitzer entscheiden sich zur Euthanasie des Tieres, wenn es auf die Langzeittherapie nicht schnell genug reagiert, keine Medikamente akzeptiert oder schwere Nebenwirkungen auf die Therapie entwickelt (BAY & JOHNSON, 2004).

### III KAPITEL 1

#### **Use of propentofylline in Feline Bronchial Disease: Placebo-controlled Prospective Study**

Ulrike Stursberg\*

Isabella Zenker\*

Silke Hecht, Dr.med.vet., Dipl. ACVR, Dipl. ECVDI\*\*

Katrin Hartmann, Prof., Dr., Dr. med. vet. habil., Dipl. ECVIM-CA\*

Bianka S Schulz, Dr. med. vet., Dipl. ECVIM-CA\*

\*Clinic of Small Animal Medicine, Ludwig Maximilian University Munich, Veterinärstr. 13, 80539 Munich, Germany

\*\*Department of Small Animal Clinical Sciences, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee, Knoxville, TN, USA

*Journal of the American Animal Hospital Association, zur Veröffentlichung akzeptiert.*

## Abstract

Propentofylline is a methylxanthine derivative with bronchodilating actions similar to those of theophylline. Nineteen cats with bronchial disease were enrolled in this study. All cats received a low dose of prednisolone; ten of the cats additionally received propentofylline. Propentofylline-treated cats significantly improved in their auscultation scores, respiratory pattern scores, and radiologic bronchial markings score over the observation period and coughed less and slept less at the end of the study. No significant changes were noted in the placebo group. There is evidence that a combination therapy with propentofylline in cats with bronchial disease might be superior over a monotherapy with prednisolone.

## Introduction

The term *feline bronchial disease* describes a group of respiratory diseases in cats which have a spectrum of clinical signs ranging from intermittent cough to life-threatening respiratory distress. Causes for feline bronchial disease are altered immunosensitivity of the respiratory tract to inhaled allergens leading to chronic inflammation of the airways, adrenergic-cholinergic imbalance, and dysfunction of the mucociliary apparatus and consecutively profound nonspecific hyperresponsiveness of the airways.<sup>1</sup> Physiologic responses to inhaled particles, including bronchoconstriction, cough reflex, and mucous production, are exaggerated. Due to the chronic inflammation, regeneration of injured tissue is impaired, often resulting in progressive airways remodeling. Fibrosis and increase in smooth muscle and mucous gland mass can change airways structure and function, and thus, lead to further exacerbations of the disease.<sup>2</sup> Pathologic changes in cats with bronchial disease frequently include bronchial smooth muscle hypertrophy and hyperplasia combined with inflammation, mucosal and submucosal oedema, epithelial cell desquamation, intraluminal inflammatory exudates, and the presence of airway mucous plugs.<sup>3</sup> Bronchospasm and enhanced mucus production lead to expiratory dysfunction and therefore play an important role in the development and severity of clinical signs in feline bronchial disease. As a result, therapy aims at reducing inflammation with glucocorticoids (as soon as bacterial infection is ruled out) and decreasing bronchoconstriction with

bronchodilators.<sup>4</sup> Beside  $\beta_2$ -sympathomimetic agents like terbutaline and albuterol, methylxanthine derivatives have been used as bronchodilating agents in cats. Theophylline and its ethylenediamine salt, aminophylline, are widely used compounds in veterinary practice, though not available as veterinary products. They have been used for many years; however, the mechanism of action is still not completely understood. Theophylline is classified as a phosphodiesterase inhibitor, which should increase cyclic Adenosine monophosphate (cAMP) and lead to smooth muscle dilation, but clinically effective levels do not result in accumulation of cAMP. It has been proposed to act through adenosine antagonism and also alters calcium metabolism in cells which may result in mild bronchodilation through this mechanism. Other effects of methylxanthines include acceleration of mucociliary transport, improvement of diaphragmatic function, and anti-inflammatory effects.<sup>5</sup> Both, theophylline and aminophylline have a narrow therapeutic index and commonly induce adverse effects, including CNS stimulation and gastrointestinal irritation.<sup>6</sup> Another methylxanthine derivative, propentofylline, licensed for veterinary use as Karsivan<sup>®a</sup> or Vivitonin<sup>®b</sup> in many European countries and therefore available in tablets containing doses adequate for a cat's body weight, has been used in dogs for a long time, although for different indications.<sup>7</sup> Bronchodilating effects of propentofylline are comparable to those of theophylline, but propentofylline has a better therapeutic index - a dose five-fold higher than the recommend dose in dogs (3 mg/kg) did not lead to any adverse effects in this species.<sup>8</sup> There have been anecdotal reports of veterinarians administering propentofylline in cats with bronchial disease with some success, but no studies on the use of propentofylline in cats have been published yet.<sup>8</sup> Therefore, the aim of this study was to investigate if propentofylline can be helpful in the treatment of bronchial disease in cats.

## **Material and Methods**

### *Patients included*

Nineteen client-owned cats with naturally occurring bronchial disease were included in this prospective placebo-controlled study. All cats were presented to the Clinic of Small Animal Medicine of the Ludwig Maximilian University Munich, Germany, between August 2004 and September 2006. The study fulfilled

German clinical study guidelines, and all owners signed an informed consent form.

Inclusion criteria were a history of cough, wheezing, or recurring episodes of dyspnoea for a minimal duration of four weeks before entering the study. Patients who had received long-acting glucocorticoids eight weeks before or short-acting glucocorticoids seven days before entry in the study were excluded.

Fifteen Domestic Shorthair cats (79 %), one Siamese, one Korat, one Exotic Shorthair and one Domestic Longhair mixed breed cat were enrolled in the study. The cats were between ten months and ten years old (mean 6.0 years, median 6.2 years). Seven of the cats were female (37 %), twelve were male. Thirteen cats lived indoors only, only six cats were allowed to go outside.

#### *Initial Examinations*

Observation period for each cat was nine weeks, during which it was presented to the examiner on days 0, 13 (+/- 2 days), and 62 (+/-5 days). To rule out upper respiratory tract disease, neoplasia, cardiovascular, pleural, and mediastinal disease as potential causes for the clinical signs, all cats underwent a thorough diagnostic work-up on day 0. Clinical and complete cardiologic examination including echocardiography and electrocardiography were performed. Thoracic radiographs were obtained in right lateral and dorsoventral views. Laboratory investigations included fecal flotation and Baermann flotation techniques to rule out airway parasites. Additionally, a complete blood count, serum biochemistry, and testing for feline immunodeficiency virus (FIV) antibodies and feline leukemia virus (FeLV) antigen (SNAP® FIV/FeLV Combo Plus Test)<sup>c</sup> were performed in all patients. As heartworm disease is not endemic in Germany and none of the cats had been in endemic regions before entering the study, heartworm tests were not performed. In all participating cats, bronchoalveolar lavage (BAL) was performed with a sterile nasoesophageal feeding tube, which was passed into the lower airways through an endotracheal tube under general anesthesia. BAL fluid was submitted for bacterial culture to rule bacterial infection. Both fresh and cytocentrifuge concentrated smears were prepared immediately after collection and stained with Wright's stain after air drying for cytologic evaluation. For each patient, the slide with subjectively best quality was chosen for differential cell

count. This was performed by counting 500 inflammatory cells per slide, i.e. five times 100 cells on different areas on the slide.

Owners of the participating cats had to assess the severity of the clinical signs at home and assigned their cat to one of four categories: 1 = 'cat is unimpaired by its disease and behaves normally', 2 = 'cat is almost unimpaired by its disease and shows normal behaviour between sporadic symptomatic phases', 3 = 'cat is moderately impaired by its disease (e. g, tires easily when playing, but normally has no clinical signs at rest)', 4 = 'cat is considerably impaired by its disease, shows clinical signs most of the day and therefore is clearly restricted in its activity'.

#### *Follow-up*

On days 13 (+/- 2 days) and 62 (+/- 5 days), clinical examinations and radiologic examinations were repeated. All clinical examinations were performed by the same veterinarian [US]. Potential improvements in the clinical examinations were assessed on the basis of changes in respiratory rates, lung sounds on auscultation, and respiratory patterns (Table 1). The radiographs were evaluated by a board-certified radiologist, who was blinded to the data concerning the patients [SH]. Similarly to previous publications, all radiographs were scored separately for the pulmonary pattern (bronchial, interstitial, alveolar), but in this study a scale from 0 to 9 (0 = no, 1-3 = low grade, 4-6 = medium grade, 7-9 = high grade bronchial/interstitial/alveolar pattern) was used.<sup>9,10</sup> Additionally, the size of the pulmonary field was graded as normal or enlarged, and other alterations were recorded separately, if present. As in previous publications, radiographic diagnosis of pulmonary hyperinflation was made based on a combination of findings including flattening and caudal displacement of the diaphragm, ventral bowing of the caudal vena cava and sternum, increased distance between the cardiac silhouette and diaphragm, barrel-shaped thorax, increased radiolucency of the lungs, extension of the lungs to the first lumbar vertebrae, and unusually clear visibility of bronchovascular markings.<sup>9-12</sup> Diaphragmatic position was judged based on expected intersection point with the spine at T11-13 (T9-L1).<sup>13</sup>

During the whole observation period, the owners kept a diary in which clinical signs (cough, dyspnoea, and wheezing) as well as behaviour (eating, sleeping, and

playing habits) were scored on a visual analogue scale. The respiratory rate was counted once daily while the cat was at rest. Additionally, owners were encouraged to write down potential adverse effects. All values for each clinical sign or changes of behaviour during the nine weeks observation period were summated for each cat to obtain representative values for statistical investigation. For each cat, a mean respiratory rate over the observation period was calculated and used for comparison of the two treatment groups. For evaluation of the effects on respiratory rate, clinical signs, and behaviour over the observation period the means of the first two weeks were compared to those of the last two weeks in each treatment group.

### *Medication*

On day 0, all cats received a single dose of 0.01 mg/kg terbutaline<sup>d</sup> subcutaneously prior to anesthesia, which was induced in a standard protocol using 0.2mg/kg diazepam<sup>e</sup> and 5mg/kg propofol<sup>f</sup> intravenously titrated to effect. After BAL was performed, a single dose of 2 mg/kg prednisolone<sup>g</sup> was administered intravenously to avoid deterioration of the clinical signs after the BAL procedure. From day 1 until the end of the observation period, all cats received 0.5 mg/kg q24h prednisolone orally. The first week of the observation period served as stabilization phase, during which a higher dosage of prednisolone was allowed, if needed. Additionally, all cats were treated with 15 mg/kg q24h ibafloxacin<sup>h</sup> on days 0-6. Study period started at day 7, when the cats of group A (n = 10) began treatment with 5 mg/kg q12h propentofylline<sup>i</sup> while cats of group B (n = 9) received placebo twice daily until the end of the observation period. The owners of the cats were blinded to the treatment group of their cats.

### *Data Analysis*

Statistical analysis was performed using SPSS Version 15.0.1 (SPSS Inc., Chicago, USA). Changes of the respiratory parameters in the clinical examinations, the scores of the pulmonary patterns in the radiographs, and the scores in the diaries kept by the owners were investigated using a Mann Whitney U test, as all data were non-parametric. Differences between paired parameters at different points in time were evaluated with Wilcoxon's test. Changes of the size

of the lung in the radiographs were investigated using Fisher's exact test. P-values of  $\leq 0.05$  were considered significant.

## Results

On day 0, there was no significant difference in the observed parameters of the clinical examination (respiratory rate, breath sounds on auscultation, respiratory pattern) between the two treatment groups. From day 0 to day 62, the lung sounds on auscultation significantly improved in the cats treated with propentofylline (median score day 0 = 3; median score day 62 = 1;  $p = 0.034$ ) as did the respiratory pattern (median score day 0 = 1; median score day 62 = 0.5;  $p = 0.025$ ), whereas cats receiving placebo showed no significant difference in these two parameters between day 0 and 62 ( $p = 0.140$ , and  $p = 0.180$ , respectively). There was no significant difference between the respiratory rates on day 0 and 62 in both treatment groups (propentofylline:  $p = 1.000$ ; placebo:  $p = 0.233$ ). Neither on day 13, nor on day 62, there was a statistically significant difference in all investigated parameters between the two treatment groups (Table 2).

### *Bronchoalveolar Lavage*

Results of the differential cell counts of BAL inflammatory cells are presented in Table 3. Twelve of the 19 cats (63.2 %) had percentages of inflammatory cells deviating from the values reported for healthy cats.<sup>14</sup> Eosinophils were found in the bronchial lavage specimens of 14 cats, but were the predominant cell type ( $> 50\%$ ) in only three cats. Neutrophilic inflammation was found in six cats, whereas a mixed neutrophilic-eosinophilic inflammation was discovered in three cats. There was no significant difference between the two treatment groups comparing the percentages of eosinophils, neutrophils, and macrophages in BAL cytology.

### *Radiologic examinations*

On the initial examinations, cats showed all grades of bronchial pulmonary patterns in combination with mild interstitial pulmonary alterations on thoracic radiographs. Only one cat showed an alveolar pattern in the right middle lung lobe, which was suspicious for atelectasis that did not resolve during the

observation period. There was no significant difference between the treatment groups regarding the pulmonary patterns on any of the examination days, neither in bronchial, nor in interstitial markings. However, there was a significant difference between the scores of the bronchial pattern on day 0 (median score = 5.5) and day 62 (median score = 3.5) in the group of cats treated with propentofylline ( $p = 0.017$ ), while the difference in the placebo group was not significant ( $p = 0.068$ ). On day 0, 13 cats had normal lung sizes and the lung fields of six cats were considered enlarged. There was no significant difference in the sizes of the lung field between the two treatment groups on day 0, 13, or 62 (Table 2).

#### *Assessment by the owners*

According to the owners, most cats (63 %) were almost unimpaired by their disease and showed clinical signs only occasionally before entering the study. There was no significant difference in this owner-assessed score between cats later treated with propentofylline and those treated with placebo ( $p = 0.154$ ). Over the whole study period, there were no adverse affects noted by the owners in any of the cats.

Comparing clinical signs score and behaviour scores of the two treatment groups summed up over the whole observation period as well as the mean respiratory rate of each cat, there were no significant differences between the cats in the two treatment groups. Comparison of the parameters of week 1 and 2 to those of week 8 and 9 resulted in significant differences in the propentofylline-treated group regarding the parameters coughing and sleeping. Cats treated with propentofylline coughed significantly less at the end of the study ( $p = 0.013$ ) and seemed to be more active than at the beginning of the study ( $p = 0.047$ ), whereas cats of the placebo-group showed no significant difference in these two parameters. There were no significant differences in all other parameters in both groups (Table 4).

#### **Discussion**

Cats with so called “bronchial disease” are heterogeneous patients, due to the different – still poorly understood – underlying etiologies. Some authors have attempted to categorize bronchial disease in the cat further as “chronic bronchitis”

and “feline asthma” but there is still a lack of standardization of nomenclature. Differentiation of the exact etiologies and diseases is hardly possible without pulmonary function tests which are far from being routine diagnostic tools in veterinary medicine. Furthermore, there are not only differences between the individual patients, but often clinical signs can vary tremendously at different points in time for one cat.<sup>15</sup> Severity of disease and success of therapeutic interventions often are difficult to judge for a veterinarian, because affected cats might not show any clinical signs when examined.<sup>16</sup> Therefore, the cats in this study were observed over a rather long period of time and a combination of clinical and radiographic examinations performed by the veterinarians on the one hand, and assessment by the owners of the cats on the other hand were used to investigate possible benefits of propentofylline therapy in feline bronchial disease. The signalment of the participating cats was similar to previously published studies. One cat was presented in the young age of ten months, at that point having shown clinical signs for three months already. This seems to be a remarkably young age for FBD which is commonly described as a disease of adult cats. However, in an earlier study affected cats as young as four months has been reported.<sup>17</sup>

In the clinical examinations, scores of auscultation and respiratory pattern improved in both treatment groups, but this difference was only significant in the propentofylline-treated cats. This improvement could be caused by the bronchodilating actions of propentofylline leading to softened, (i.e. less harsh and/or loud) breathing sounds and facilitated respiration. Interestingly, respiratory rates changed little or not at all over time, suggesting that high respiratory rates potentially resulted at least in part from stress connected with the hospital appointments.

As in previously published studies, findings in BAL cytology were highly variable. The predominant cell types described in feline bronchial disease include eosinophils, neutrophils or macrophages in nearly equal numbers of cats and even normal bronchoalveolar lavage cytology can be obtained in some cats. Thus, the presence of inflammatory cells is not required for diagnosis.<sup>10,11</sup> Obtaining a reasonable differential count is difficult in BAL cytology due to the high variability in quality, density, and distribution of cells not only between different

smears but also between different local areas on the same slide. This was taken in to account by counting a relatively high number of cells on different areas of the slide. However, the absolute cell count of eosinophils would be interesting – like in blood samples. Unfortunately, the variability of lavage specimens and presence of different amounts of mucus impedes calculation of a cell count.

Radiologic alterations in the participating cats were predominantly bronchial pulmonary patterns combined with mild interstitial markings, which both improved slightly over the treatment period. The improvement in the bronchial pattern score was only significant in the propentofylline-treated cats. Adenosine-potentiating drugs like propentofylline do not only possess bronchodilating effects but also have anti-inflammatory and immunomodulatory actions.<sup>18</sup> Propentofylline shows antagonistic actions on three ( $A_1$ ,  $A_{2A}$ ,  $A_{2B}$ ) of the four identified subtypes of adenosine receptors ( $A_1$ ,  $A_{2A}$ ,  $A_{2B}$ ,  $A_3$ ) which are expressed in a wide variety of tissues.<sup>19</sup> Currently, there is growing interest in elucidating functions of these receptors as adenosine receptor-modulating drugs have therapeutic potential as inflammatory modulators.<sup>20</sup> There is evidence that especially adenosine  $A_{2B}$  receptors contribute to airways inflammation in human asthma and it is assumed that  $A_{2B}$ -receptor-antagonists may have beneficial effects, which is also the proposed mechanism of action of theophylline.<sup>21,22</sup> In addition, antioxidant effects have been reported for propentofylline.<sup>23</sup> All these mechanisms may influence underlying inflammation causing infiltration of the airway walls with inflammatory cells, epithelial oedema, and mucus gland hypertrophy and hyperplasia and therefore contribute to thickening of the airway walls and enhanced mucus production which in turn lead to the radiologic changes described.<sup>24</sup> Additionally, it should be noted that the majority of cats enrolled in this study showed only mild clinical signs. As it is hypothesized, in early stages of feline chronic bronchial disease changes might be reversed in response to appropriate therapy and management.<sup>25</sup>

The size of the lung field was only enlarged in six cats at the beginning of the study and resolved to normal size at the end in four of them regardless of the treatment group. Overinflated lungs generally are a sign for severe bronchoconstriction and consecutive impairment of exhalation. The reason why there was no significant difference between the two groups concerning the

resolution of the hyperinflation might be the applied glucocorticoids leading to the amelioration and therefore masking a potential effect of propentofylline. All radiographs were attempted to be obtained in maximum inspiration. Since similar degree of pulmonary expansion between inspiratory and expiratory radiographs attributable to increased lung volume has been described,<sup>26</sup> acquisition of two radiographs (one at maximum inspiration and one at maximum expiration) may have detected more cats with hyperinflation and therefore might be considered in future studies useful as an additional diagnostic tool but was not performed in the frame of this project.

Furthermore, in the assessment by the owners propentofylline-treated cats showed a better outcome than the cats in the placebo group. This was most clearly visible in the coughing score, but also the dyspnoea and wheezing scores improved over the treatment period in the propentofylline group (though the p-values were just over the level of significance). Cats in this group did also sleep less than at the beginning of the study, which could be due to a better general condition on the one hand but on the other hand could also be a result of other effects of propentofylline, like increased blood flow to the brain, heart and skeletal muscles and improvement of flow properties of erythrocytes as well as direct actions on the brain, the indication, for which it is used in cognitive dysfunction in dogs.<sup>27</sup> In all cats, the eating score increased over the observation period most likely induced by the effects of prednisolone.

One limitation of the study is the small sample size. Possibly, the difference would become more marked using a larger group of cats. According to their owners, approximately two thirds of the participating cats were only mildly affected by the disease, probably representing a true cross section of patients with feline bronchial disease seen in general veterinary practice. Results of the study do not allow assessment to what extent more severely affected cats might benefit from therapy with propentofylline.

There are no pharmacokinetic studies of propentofylline in cats so far, therefore an exact dose and regimen of administration is unknown. Nevertheless, the applied dose of approximately 5 mg/kg body weight seemed to show some effect, and no adverse effects were noted in this study.

Most clinical scores are based on assessment by the owners, which can be a very unreliable factor. However, the examiners spent a lot of time explaining the nature of the disease, possible signs, and how to distinguish them from other behaviour to the owners. They were also shown how to count the respiratory rate and how to use the study diary, which was checked on every follow-up examination. Still, the fact remains that the cats were not observed 100 percent of the time and the assessment was subjective. In the opinion of the authors, therapy of naturally occurring feline bronchial disease cannot be assessed without integration of the owners, because owners would not agree on observation of their cats in a clinical setting for several weeks. Another limitation of the study concerns radiologic evaluation, which would have been more objective if more than one blinded radiologist would have been involved. Since major focus of the study was comparison of two different treatment modalities for feline bronchial disease, and radiographic assessment was only one part of patient assessment, evaluations were performed by only one radiologist. Determination of interobserver variability in diagnosis and grading based on radiographs would be an interesting project but was beyond the scope of this study.

### **Conclusion**

This prospective study revealed several results which suggest that combination therapy using propentofylline and prednisolone may be superior over a monotherapy with prednisolone alone. Studies investigating the pharmacokinetics and pharmacodynamics of propentofylline in the cat are needed to determine the optimal dosing scheme in this species. A higher dose may be well tolerated and produce even greater beneficial effects. Further studies should be conducted to evaluate if the combination therapy with propentofylline allows reduction of the dose of additional glucocorticoids.

**Footnotes**

<sup>a</sup> Intervet Deutschland GmbH, Unterschleißheim, Germany

<sup>b</sup> Intervet UK Ltd, Milton Keynes, United Kingdom

<sup>c</sup> Idexx Laboratories Inc., Westbrook, MA, USA

<sup>d</sup> Bricany®, AstraZeneca GmbH, Wedel, Germany

<sup>e</sup> Diazepam-ratiopharm®, Ratiopharm GmbH, Ulm, Germany

<sup>f</sup> Narcofol®, CP-Pharma GmbH, Burgdorf, Germany

<sup>g</sup> Solu-Decortin® H 10/25 mg, Merck Pharma GmbH, Darmstadt, Germany

<sup>h</sup> Ibaflin® 3 % Gel, Intervet Deutschland GmbH, Unterschleißheim, Germany

<sup>i</sup> Karsivan 50 mg tablets, Intervet Deutschland GmbH, Unterschleißheim, Germany

**References:**

1. Byers CG, Dhupa N. Feline Bronchial Asthma: Pathophysiology and Diagnosis. *Compend contin educ pract vet* 2005;June 2005:418-425.
2. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1720-1745.
3. Dye JA. Feline bronchopulmonary disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1992;22:1187-1201.
4. Johnson LR. Respiratory Therapeutics. In: August J, ed. *Consultations in Feline Internal Medicine Vol. 4*. Philadelphia, PA, USA: W.B. Saunders Company, 2001:286-288.
5. McFadden ER, Jr. Methylxanthine therapy and reversible airway obstruction. *Am J Med* 1985;79:1-4.
6. Plumb DC. *Veterinary Drug Handbook*. 5th ed. Ames, Iowa, USA: Blackwell Publishing Professional, 2005.
7. Siwak CT, Gruet P, Woehrle F, Muggenburg BA, Murphey HL, Milgram NW. Comparison of the effects of adrafinil, propentofylline, and nicergoline on behavior in aged dogs. *Am J Vet Res* 2000;61:1410-1414.
8. Kindler S. Considerations of the use of Propentofylline in respiratory diseases. (Überlegungen zum Einsatz von Propentofyllin bei Atemwegserkrankungen). *Vetimpulse* 1997:1-2.
9. Foster SF, Allan GS, Martin P, Robertson ID, Malik R. Twenty-five cases of feline bronchial disease (1995-2000). *J Feline Med Surg* 2004;6:181-188.
10. Moise NS, Wiedenkeller D, Yeager AE, Blue JT, Scarlett J. Clinical, radiographic, and bronchial cytologic features of cats with bronchial disease: 65 cases (1980-1986). *J Am Vet Med Assoc* 1989;194:1467-1473.
11. Corcoran BM, Foster DJ, Fuentes VL. Feline asthma syndrome: a

- retrospective study of the clinical presentation in 29 cats. *J Small Anim Pract* 1995;36:481-488.
12. Dye JA, McKiernan BC, Rozanski EA, *et al.* Bronchopulmonary disease in the cat: historical, physical, radiographic, clinicopathologic, and pulmonary functional evaluation of 24 affected and 15 healthy cats. *J Vet Intern Med* 1996;10:385-400.
  13. Park R. The Diaphragm. In: Thrall D, ed. *Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology*. 5th ed. St. Louis: Saunders, 2007:525-540.
  14. Hawkins EC, Kennedy-Stoskopf S, Levy J, *et al.* Cytologic characterization of bronchoalveolar lavage fluid collected through an endotracheal tube in cats. *Am J Vet Res* 1994;55:795-802.
  15. Dye JA. Rational approaches to the management of bronchopulmonary disease. In: August J, ed. *Consultations in Feline Internal Medicine Vol. 2*. Philadelphia, USA: W.B. Saunders Company, 1994:309-316.
  16. Bay JD, Johnson LR. Feline Bronchial Disease/Asthma. In: King LG, ed. *Textbook of Respiratory Disease in Dogs and Cats*. 1st ed. St. Louis, USA: Saunders, 2004:388-396.
  17. Dye JA, McKiernan BC, Rozanski EA, Hoffmann WE, Losonsky JM, Homco LD, Weisiger RM, Kakoma I. Bronchopulmonary disease in the cat: historical, physical, radiographic, clinicopathologic, and pulmonary functional evaluation of 24 affected and 15 healthy cats. *J Vet Intern Med* 1996;10:385-400.
  18. Cronstein BN. Adenosine, an endogenous anti-inflammatory agent. *J Appl Physiol* 1994;76:5-13.
  19. Scaramuzzi RJ, Baker DJ. Possible therapeutic benefits of adenosine-potentiating drugs in reducing age-related degenerative disease in dogs and cats. *J Vet Pharmacol Ther* 2003;26:327-335.
  20. Dip RG. Adenosine receptor modulation: Potential implications in veterinary medicine. *The Veterinary Journal* 2007;*In Press*, doi:10.1016/j.tvjl.2007.08.005

- 
21. van den Berge M, Hylkema MN, Versluis M, Postma DS. Role of Adenosine Receptors in the Treatment of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Recent Developments. *Drugs in R&D* 2007;8:13-23.
  22. Sullivan P, Bekir S, Jaffar Z, Page C, Jeffery P, Costello J. Anti-inflammatory effects of low-dose oral theophylline in atopic asthma. *Lancet* 1994;343:1006-1008.
  23. Numagami Y, Marro PJ, Mishra OP, Delivoria-Papadopoulos M. Effect of propentofylline on free radical generation during cerebral hypoxia in the newborn piglet. *Neuroscience* 1998;84:1127-1133.
  24. Moon M. Thoracic Radiology. In: August J, ed. *Consultations in Feline Internal Medicine Vol. 3*. Philadelphia, PA, USA: W.B. Saunders Company, 1997:249-258.
  25. Kirschvink N, Kersnak E, Leemans J, *et al.* Effects of age and allergen-induced airway inflammation in cats: Radiographic and cytologic correlation. *Vet J* 2007.
  26. Kealy J, McAllister H. Allergic Bronchitis. In: Kealy J, McAllister H, eds. *Diagnostic radiology and ultrasonography of the dog and cat*. 4th ed. St. Louis: Saunders, 2005:188-190.
  27. Kapl D, Rudolphi KA. [New pharmacologic aspects in the neurologic profile of propentofylline (Karsivan ad us. vet.)]. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere* 1998;26:317-321.

*Table 1: Classification of findings in clinical examinations*

<b>Findings on auscultation</b>
0 = 'normal breath sounds'
1 = 'increased inspiratory breath sounds'
2 = 'mixed (inspiratory and expiratory) increased breath sounds'
3 = 'low grade expiratory increased breath sounds'
4 = 'medium grade expiratory increased breath sounds'
5 = 'high grade expiratory increased breath sounds'

<b>Respiratory pattern</b>
0 = 'costoabdominal'
1 = 'abdominal'
2 = 'abdominal with prolonged expiration'

Table 2: Results of the BAL cytology differential count

Cat No.	Breed	Age [years]	Sex	Neutrophils [%]	Eosinophils [%]	Macrophages [%]
1	DSH	9.1	fs	0.8	0.0	99.2
2	DSH	10.2	fs	6.8	7.8	85.4
3	Korat	7.3	fs	11.8	59.8	28.4
4	DSH	10.0	mc	32.8	43.0	24.2
5	DSH	6.2	mc	1.8	0.0	98.2
6	DSH	6.2	fs	4.6	11.6	83.8
7	DSH	6.2	fs	3.0	0.0	97.0
8	Exotic Shorthair	0.8	m	2.8	2.8	94.4
9	DSH	4.0	fs	1.0	0.0	99.0
10	DSH	3.3	fs	10.6	4.4	85.0
11	Siamese	4.8	mc	46.0	31.0	23.0
12	DSH	4.0	mc	16.0	70.6	13.4
13	DSH	2.9	mc	51.8	10.2	38.0
14	DSH	8.6	mc	92.4	0.0	7.6
15	DSH	8.7	fs	80.2	2.6	17.2
16	DLH	4.3	mc	45.2	44.8	10.0
17	DSH	8.4	mc	11.0	0.2	88.8
18	DSH	1.4	mc	86.0	9.0	5.0
19	DSH	7.3	mc	13.0	77.6	5.4

Abbreviations: DSH = Domestic Shorthair, DLH = Domestic Longhair  
fs = female spayed, mc = male castrated, m = male

## IV KAPITEL 2

### **Feline bronchial disease: clinical findings and predisposing factors – a prospective study in 27 cats**

#### **Introduction**

Feline bronchial disease (FBD) represents a group of still poorly understood disorders of the lower airways of cats causing cough, wheezing, and dyspnea as most important clinical signs. Most of these cats show inflammation of the airways with no identifiable etiology (FOSTER et al., 2004a). Attempts have been made to categorize the disease further as ‘feline asthma’ and ‘chronic bronchitis’ (DYE, 1992). The term ‘feline asthma’ traditionally has been used synonymic to allergic bronchitis, even though ‘asthma’ is not exclusively used for allergic disease in human medicine. The term ‘feline asthma’ traditionally has been used synonymic to allergic bronchitis, even though ‘asthma’ is not exclusively used for allergic disease in human medicine. A model for experimental induction of feline asthma has been established (NORRIS REINERO et al., 2004) and many studies have been performed in this field in recent years. However, there is still no gold standard in the diagnosis of naturally occurring feline asthma and it is hardly possible to differentiate feline asthma from chronic bronchitis in practice. So terms avoiding any etiologic classification like ‘feline bronchial disease’, ‘feline bronchopulmonary disease’, or ‘feline lower airways disease’ have been created and have become widely accepted.

Factors potentially predisposing for FBD or exacerbating clinical signs have been constantly discussed. Air pollution, cigarette smoke, and other airways irritants (e.g. perfumed cat litter, vapors of household cleaning products) are frequently mentioned in this context (DYE, 1994; BYERS & DHUPA, 2005b; HIRT, 2005). Other than in human medicine (KURZ & OBER, 2004) no conclusive data have been published on this issue so far, only occasional anecdotal reports have suggested a possible impact (MOSES & SPAULDING, 1985; DYE, 1994).

The purpose of this study was to investigate the influence of assumed predisposing or exacerbating factors on FBD and to provide additional

information on the disease, as only little data of cats with naturally occurring FBD are available so far.

### **Material and Methods**

Twenty-seven cats with naturally occurring FBD were included in this prospective study. All cats were presented to the Clinic of Small Animal Medicine of the Ludwig Maximilian University Munich, Germany, between August 2004 and October 2006.

Criteria for inclusion into the study were a history of acute or chronic coughing, wheezing, or episodes of dyspnea. Patients with signs of upper respiratory tract disease, neoplasia, cardiovascular, pleural, and mediastinal disease were excluded.

All cats underwent a thorough clinical examination and complete cardiologic examination including echocardiography and electrocardiography. Laboratory work included a complete blood count and differential leukocyte count, serum biochemistry and testing for feline immunodeficiency virus antibodies and feline leukemia virus antigen (SNAP® FIV/FeLV Combo Plus Test (Idexx Laboratories Inc., Westbrook, MA, USA)) in all patients. In addition to fecal flotation, Baermann flotation technique was used to rule out airway parasites. As heartworm disease is not endemic in Germany and none of the cats had been in endemic regions, heartworm tests were not performed.

Thoracic radiographs in right lateral and dorsoventral views were taken. Radiographs were evaluated by a board-certified radiologist, who was blinded to the patient data [SH]. All radiographs were scored separately for the pulmonary pattern (bronchial, interstitial, alveolar), on a scale from 0 to 9. Additionally, the size of the pulmonary field was graded as normal or enlarged, and other alterations were recorded separately according to published guidelines (MOISE et al., 1989; CORCORAN et al., 1995a; DYE et al., 1996; FOSTER et al., 2004a; PARK, 2007) Bronchoalveolar lavage (BAL) was performed using a standard protocol under general anesthesia. Two to three 2.5 ml aliquots of sterile 0.9 % sodium chloride solution were flushed through a feeding tube guided into a sterile endotracheal tube and immediately retrieved *via* aspiration. Both fresh and cytocentrifuge concentrated smears were prepared and stained with Wright's stain

after air drying. 500 inflammatory cells were counted (100 cells on five different places on the slide). Quality of the inflammatory cells and kind and quality of other cells were noted. A standardized search for microorganisms was performed by evaluating 100 visual fields using the 100x objective of the microscope or by scanning the smear for five minutes with the 50x objective of the microscope. Microorganisms were classified as rods, cocci or *Simonsiella sp.* Another sample of BAL fluid was submitted for aerobic bacterial cultivation. For mycoplasmal culture, samples were placed on Hayflick's media as previously described (RANDOLPH et al., 1993a).

The owners of the cats had to fill out a standardized questionnaire regarding the patient's history, clinical signs, and concurring diseases as well as smoking habits in the household.

#### Control group

The questions concerning assumed predisposing factors were also answered by the owners of 55 cats which were presented in the clinic for non-respiratory diseases or routine vaccination. Only cats, which, according to their owners, had never shown respiratory symptoms (i.e. coughing, wheezing, or dyspnea) were included. This group of cats served as a control group regarding signalement and assumed predisposing factors.

#### Data analysis

Statistical analysis was performed using SPSS Version 15.0.1 (SPSS Inc., Chicago, USA). For comparison of the group of cats with FBD and the control group, Mann Whitney U tests were performed for all parameters except age of the cats, which was investigated with a Student's T test. For all correlations, the different parameters were compared with Spearman correlation or Pearson correlation, differences regarding the sex of the cats were calculated with Fisher's exact test or Mann Whitney U test. P-values  $\leq 0.05$  were considered significant.

### **Results**

#### Signalement

Data comparing breeds, age, and sex of the cats of both groups are presented in table 1. There were no statistical differences between the group of cats with

bronchial disease and the control group in age, sex, or proportion of pedigree *versus* non-pedigree cats.

Table 1: Signalement of the cats of both groups

	FBD Group (n = 27)		Control group (n = 55)	
<b>Breed</b>				
<i>Domestic Shorthair</i>	20		36	
<i>Domestic Longhair</i>	2		2	
<i>Siamese</i>	2		2	
<i>Exotic Shorthair</i>	1		0	
<i>Korat</i>	1		0	
<i>Oriental Shorthair</i>	1		1	
<i>Persian</i>	0		7	
<i>Maine Coon</i>	0		3	
<i>Norwegian Forest cat</i>	0		1	
<i>Russian Blue</i>	0		1	
<i>Siberian Forest cat</i>	0		1	
<i>Birman</i>	0		1	
	<b>No. of cats</b>	<b>Percentage</b>	<b>No. of cats</b>	<b>Percentage</b>
<i>pedigree-cats</i>	5	18.5 %	17	30.9 %
	p = 0.119			
<b>Age</b>				
<i>Minimum</i>	10 months		8 months	
<i>Maximum</i>	12 years		17 years	
<i>Median</i>	7 years		8 years	
	p = 0.113			
<b>Sex</b>				
	<b>No. of cats</b>	<b>Percentage</b>	<b>No. of cats</b>	<b>Percentage</b>
<i>male</i>	1	3.7 %	0	0.0 %
<i>male neutered</i>	13	48.1 %	28	50.9 %
<i>female</i>	0	0.0 %	2	3.6 %
<i>female spayed</i>	13	48.1 %	25	45.5 %
	p = 0.936			

### History

Data concerning the history of the cats is outlined in table 2. There was no statistical difference between both groups for the parameters ‘housing condition’, ‘other pets in household’, ‘environment’, and ‘exposition to cigarette smoke’.

Table 2: Overview over history of the cats of both groups

	FBD Group (n = 27)		Control Group (n = 55)	
	No. of cats	Percentage	No. of cats	Percentage
<b>Keeping</b>				
<i>Indoor cats</i>	17	63,0 %	31	56,4 %
<i>Outdoor cats</i>	10	37,0 %	24	43,6 %
p = 0.571				
<b>Other pets</b>				
<i>no other pets</i>	8	29,6 %	16	29,1 %
<i>multi-cat household</i>	11	40,7 %	24	43,6 %
<i>dog(s)</i>	4	14,8 %	12	21,8 %
<i>rodent(s)</i>	2	7,4 %	2	3,6 %
<i>parrot(s)</i>	2	7,4 %	1	1,8 %
p = 0.838				
<b>Environment</b>				
<i>big city</i>	21	77,8 %	30	54,5 %
<i>town</i>	1	3,7 %	6	10,9 %
<i>rural area</i>	5	18,5 %	19	34,5 %
p = 0.054				
<b>Exposition to cigarette smoke</b>				
<i>no exposition</i>	19	70,4 %	39	70,9 %
<i>rarely (less than once a week)</i>	0	0,0 %	4	7,3 %
<i>occasionally (several times a week)</i>	2	7,4 %	2	3,6 %
<i>daily, but only in the evenings</i>	4	14,8 %	9	16,4 %
<i>daily, all day long</i>	2	7,4 %	1	1,8 %
p = 0.777				
<b>People with allergic disease in the household</b>				
<i>yes</i>	14	51,9 %	36	65,5 %
<i>no</i>	13	48,1 %	19	34,5 %
p = 0.136				

### Clinical Signs

The clinical sign most frequently noted was chronic cough in 22 cats (81.5 %). Nine of these 22 cats showed additional episodes of dyspnea and four were reported to show loud breathing sounds. Two cats showed wheezing in combination with episodes of dyspnea without cough and one was presented in the first episode of severe dyspnea without any other previous signs. The onset of disease was characterized as “sudden” in 20 of the cats (74.1 %), as “slowly progressive” in six, and could not be defined in one cat. Five owners reported

clinical signs to be season-related (worse in winter in three cats, worse in spring/summer in two). Concurrent diseases in the 27 cats were atopic dermatitis (3), diabetes mellitus (4), megacolon (1), and *Microsporium canis*-infection (1).

#### Clinical examination findings

Respiratory rate varied between 28 and 120 breaths per minute (mean 59/min), and heart rate between 150 and 220 beats per minute (mean 180/min). Auscultation revealed no significant changes in two of the cats, fourteen cats (51.9 %) showed wheezes during expiration, seven cats showed harsh breathing sounds during inspiration, and four cats in both phases. The breathing pattern was costo-abdominal in eleven (40.7 %), and abdominal in 16 cats (59.3 %) with six of the latter (22.2 %) also exhibiting a prolonged expiratory phase of respiration. Only one cat showed open mouth breathing. None of the cats exhibited a heart murmur but one cat showed respiration-dependent sinus arrhythmia.

#### Laboratory findings

Results of blood work are shown in table 3. All cats tested negative for FeLV antigen and FIV antibodies. The fecal examinations revealed infection with roundworms (*Toxocara cati*) in one cat. None of the fecal samples was positive for lung worm larvae.

#### BAL findings

BAL cytology and culture results are presented in table 4. Twenty of the 27 cats (74.1 %) had percentages of inflammatory cells deviating from the values reported for healthy cats (HAWKINS et al., 1994). Eosinophils were found in the bronchial lavage specimens of 21 cats (77.8 %), but were the predominant cell type (>50 %) in only four cats (14.8 %). Neutrophilic inflammation was found in eleven cats (40.7 %), whereas a mixed neutrophilic-eosinophilic inflammation was discovered in four cats (14.8 %). In three cats degenerate neutrophils were found, but only in one bacteria were seen in cytology. In this cat, cocci, rods, and *Simonsiella* sp. were found along with a high amount of squamous epithelium, considered a proof for oropharyngeal contamination (MCCULLOUGH & BRINSON, 1999). This cat also was the only one with a larger quantity of bacteria (non-hemolytic *Streptococcus* sp.) in BAL culture. Except for three cats with positive results for

*Mycoplasma* spp., all other cats had negative culture results or low quantities of bacteria described as non-pathogenic inhabitants of the lower airways of healthy cats (PADRID et al., 1991; RANDOLPH et al., 1993b).

*Table 3: Results of the complete blood count, manual differential leukocyte count and serum biochemistry analysis*

Value	Reference Range	Unit	Mean	Range	
				Min	Max
RBC	5-10	$\times 10^{12}/l$	9.97	6.76	13.20
Hemoglobin	5.6-9.3	mmol/l	9.07	6.46	11.10
PCV	0.3-0.44	l/l	0.43	0.32	0.52
MCV	40-55	fl	43.93	37.2	49.1
MCH	0.8-1	fmol/l	0.92	0.76	1.05
MCHC	19-22	mmol/l	20.87	19.3	22.8
platelets	180-550	$\times 10^9/l$	318.86	85	490
WBC	6-11	$\times 10^9/l$	9.01	3.81	15.80
monocytes	0.04-0.5	$\times 10^9/l$	0.25	0.00	0.90
lymphocytes	1-4	$\times 10^9/l$	1.66	0.36	4.94
neutrophils (bands)	0-0.6	$\times 10^9/l$	0.21	0.00	1.59
neutrophils (segmented)	3-11	$\times 10^9/l$	6.21	2.40	12.80
eosinophils	0-0.6	$\times 10^9/l$	0.54	0.00	1.66
basophils	0-0.04	$\times 10^9/l$	0.02	0.00	0.23
rubricytes	0-2	$\times 10^9/l$	0.31	0.00	4.0
ALT	0-114	U/l	66.31	15	238
AP	0-94	U/l	35.08	13	102
Bilirubin	0-4.74	$\mu\text{mol}/l$	2.63	0.07	25.20
Total Protein	57-94	g/l	80.49	63.0	100.7
Albumin	26-56	g/l	38.14	26.33	48.07
Urea	5-11.3	mmol/l	8.75	4.9	12.8
Creatinine	0-169	$\mu\text{mol}/l$	131.85	50.0	329.0
Glucose	3.7-6.9	mmol/l	11.07	4.63	35.00
Fructosamine	0-340	$\mu\text{mol}/l$	522.8	256	747
Phosphorus	0.97-2.36	mmol/l	1.23	0.82	2.20
Cloride	100-124	mmol/l	114.88	90	128
T4	12-37	nmol/l	23.65	19.70	31.60

Table 4: Overview over results of BAL cytology and culture

\*degenerate neutrophils present DSH Domestic Shorthair DLH: Domestic Longhair  
 fs: female spayed mc: male castrated y: years  
 (Culture results in brackets indicate results after enrichment)

No	Signalement	Neutrophils [%]	Eosinophils [%]	Macrophages [%]	Inflammation	Culture
1	DSH, fs, 11y	4,0	94,0	2,0	eosinophilic	negative
2	DSH, fs, 9y	0,8	0,0	99,2	none	(+) Pseudomonas-like rods, positive for Mycoplasma sp.
3	DSH, fs, 12y	19,8	1,8	78,4	neutrophilic	negative
4	DSH, fs, 10y	6,8	7,8	85,4	none	(+) Pasteurella sp.
5	DLH, fs, 2y	3,4	0,0	96,6	none	(Staphylococcus sp.)
6	Korat, fs, 7y	11,8	59,8	28,4	eosinophilic	negative
7	DSH, mc, 10y	32,8	43,0	24,2	mixed	negative
8	DSH, mc, 6y	1,8	0,0	98,2	none	negative
9	DSH, fs, 6y	4,6	11,6	83,8	none	( $\alpha$ -hemolytic Streptococcus)
10	DSH, fs, 6y	3,0	0,0	97,0	none	negative
11	Exotic SH, m, 10M	2,8	2,8	94,4	none	negative
12	DSH, fs, 4y	1,0	0,0	99,0	none	( $\alpha$ -hemolytic Streptococcus, Pasteurella multocida)
13	DSH, mc, 7y	13,0	3,2	83,8	neutrophilic	Mycoplasma spp.
14	Siamese, fs, 7y	66,4*	0,2	33,4	neutrophilic	( Pasteurella multocida)
15	DSH, mc, 3y	10,6	4,4	85,0	neutrophilic	negative
16	Oriental, mc, 8y	75,2	7,0	17,8	neutrophilic	(+) gram-negative rods
17	Siamese, mc, 4y	46,0	31,0	23,0	mixed	(Micrococcaceae)
18	DSH, fs, 10y	63,6	11,8	24,6	neutrophilic	(Pasteurella sp., Mycoplasma)
19	DSH, mc, 4y	16,0*	70,6	13,4	mixed contamination	(+) hemolytic E. coli, ++ nonhemolytic Streptococcus sp.
20	DSH, mc, 2y	51,8	10,2	38,0	neutrophilic	( Pasteurella multocida, Micrococcaceae)
21	DSH, mc, 8y	92,4*	0,0	7,6	neutrophilic	(Pseudomonas-like rods, Corynebakterium sp., $\alpha$ -hemolytic Streptococcus)
22	DSH, fs, 8y	80,2	2,6	17,2	neutrophilic	negative
23	DLH, mc, 4y	45,2	44,8	10,0	mixed inflammation	(+) Pasteurella sp.
24	DSH, mc, 8y	11,0	0,2	88,8	neutrophilic	negative
25	DSH, mc, 1 year	86,0	9,0	5,0	neutrophilic	negative
26	DSH, mc, 7y	13,0	77,6	5,4	eosinophilic	negative
27	DSH, fs, 4y	35,2	35,8	31,0	mixed	negative

### Radiographic findings

All cats showed different grades of bronchial pulmonary patterns in combination with mild interstitial pulmonary alterations on thoracic radiographs. Only one cat showed an alveolar pattern. Seventeen cats had normal lung sizes and the lung fields of ten cats were considered enlarged. Three cats showed atelectasis of the right middle lung lobe. Vertebral heart score was within normal limits in 23 of the cats (LITSTER & BUCHANAN, 2000) Four cats had slightly increased vertebral heart scores between 8.2 and 8.7, two of these also had signs of right sided heart failure (dilated caudal Vena cava, prominent Arteriae pulmonales, hepatomegaly).

*Table 5: Correlations between different parameters of history and clinical, radiographic, or laboratory findings.*

Parameter	auscultation score	BAL eosinophils [%]	blood eosinophils [absolute]	owner assessed severity of disease	radiographic bronchial pattern score	respiratory pattern
age	r = 0.074 p = 0.713 [a]			r = -0.212 p = 0.288 [a]	r = -0.134 p = 0.504 [a]	r = -0.138 p = 0.493 [a]
auscultation score		r = 0.209 p = 0.295 [a]	r = 0.256 p = 0.198 [a]	r = 0,392 p = 0.043* [b]	r = -0,339 p = 0.083 [b]	r = 0,023 p = 0.911 [b]
BAL eosinophils [%]			r = 0,366 p = 0.061 [a]	r = 0.113 p = 0.574 [a]	r = 0.404 p = 0.037* [a]	r = -0.253 p = 0.202 [a]
blood eosinophils [absolute]				r = 0.164 p = 0.415 [a]	r = 0.433 p = 0.024* [a]	r = -0.105 p = 0.603 [a]
exposition to cigarette smoke	r = -0,089 p = 0.660 [b]			r = -0.026 p = 0.898 [b]	r = -0.312 p = 0.113 [b]	r = -0.038 p = 0.849 [b]
owner assessed severity of disease					r = 0.288 p = 0.146 [b]	r = 0.181 p = 0.366 [b]
radiographic bronchial pattern score						r = 0.113 p = 0.575 [b]
sex	p = 1 [d]	p = 0.393 [c]	p = 0.627 [c]	p = 0.163 [d]	p = 0.952 [d]	p = 0.884 [d]

[a] Pearson correlation

[b] Spearman correlation

[c] Mann Whitney U test

[d] Fisher's exact test

\*Correlation statistically significant

### Correlations between anamnestic parameters and clinical findings

Calculated correlations are summarized in table 5. There was a moderate correlation between the radiographic bronchial markings score and both the peripheral blood eosinophil count and the percentage of eosinophils in BAL (fig. 1 and 2). A moderate correlation could also be found between the auscultation score and the severity of disease assessed by the owners ( $r = 0.392$ ,  $p = 0.043$ ). All other calculated correlations were not statistically significant.

### **Discussion**

Only a few studies concerning natural occurring FBD have been published, all but one being retrospective (MOISE et al., 1989; CORCORAN et al., 1995a; DYE et al., 1996; ADAMAMA-MORAITOU et al., 2004; FOSTER et al., 2004a). In this study, the majority of the cats with FBD were non-pedigree cats. Two of the previously published studies reported overrepresentation of Siamese cats, but only a small number of Siamese cats was included into the present study (MOISE et al., 1989; ADAMAMA-MORAITOU et al., 2004). Age, sex, and body weight of the diseased cats were similar to that reported in former studies. The majority of cats were kept indoors.

Exposition to cigarette smoke is often mentioned as a potential risk factor to exacerbate disease because studies have shown an increased prevalence of bronchial asthma in chronically exposed people (KURZ & OBER, 2004). In this study, only 22.2 % of the cats with FBD were exposed to cigarette smoke on a daily base and there was no significant difference between cigarette smoke expositions for both groups. However, some of the owners of cats with FBD mentioned feeling that cigarette smoke made clinical signs of the cats worse, and therefore had stopped smoking in the house or apartment. Thus, data collected in this study may not truly represent actual circumstances. In 2006, a survey of the German Federal Statistical Office reported the proportion of non-smoker households in Germany to be approximately 50 % - a percentage much lower than the approximately 70 % of both groups in this study (ROBERT-KOCH-INSTITUT, 2006). No correlation between the exposition to cigarette smoke and the scores regarding auscultation, respiratory pattern, radiographic bronchial

pattern or severity of disease could be detected, but the small number of cases with cigarette smoke exposure may have limited the statistical power of analysis.

Most of the cats in this study were only mildly affected by their disease and the most frequently noted clinical sign was chronic cough. Only few owners were able to relate the occurrence of clinical signs to seasonal influences. However, a correlation between season and occurrence of clinical signs may be difficult to establish, if the signs have not been present for several years. In this study, there was a moderate correlation between the auscultation score and the assessment of the severity of the disease by the owners, so owners seem to be able to recognize the severity of the disease quite well.

Three cats of this study (11.1 %) were previously diagnosed with atopic dermatitis. Both diseases, atopic dermatitis and FBD, are believed to involve type-1 hypersensitivity (MUELLER, 1997; BYERS & DHUPA, 2005b). In children, atopic eczema is a common precursor of asthma, but a coherence has never been investigated in feline medicine (ARSHAD et al., 2005). Four cats (14.8 %) were diagnosed with diabetes mellitus, which probably developed due to earlier therapy with glucocorticoid treatment.

Some cats showed severe tachypnea with a respiratory rate up to 120 breaths/minute. In other cats, respiratory rate was relatively low while the cats showed a severely impaired, pronounced abdominal breathing with a very prolonged expiratory phase. Due to this observation, no statistical correlation with respiratory rates were calculated, as a low respiratory rate obviously can be physiologic or pathologic.

One cat showed pronounced respiration-dependent sinus arrhythmia (rate increased on inspiration). This is uncommon in healthy cats but occurs with chronic pulmonary diseases due to reflex fluctuations in vagal tone during the respiratory cycle and can be accentuated by intrapleural, intrapulmonary, and/or intravascular changes accompanying lung disease (WARE, 2003).

In the blood examinations, approximately 40 % of cats showed erythrocyte counts, hemoglobin concentrations, and/or packed cell volumes above the reference range. This finding can be explained as polycythemia secondary to

increased erythropoietin levels due to chronic hypoxia (HASLER, 2005). However, this high prevalence of erythrocytosis is surprising given the relatively mild disease of most of the participating cats. Another explanation would be hemoconcentration due to dehydration but only two of these cats had mildly elevated urea concentrations and none of the cats showed clinical signs of dehydration. Only few cats showed a left-shift in neutrophils, and if they did, it was mild. As FBD is regarded as an inflammatory disease all kinds of non-specific changes in white blood cell count are to be expected (JOHNSON, 1997). One third of the cats had peripheral blood eosinophilia (defined as  $> 600$  cells/ $\mu$ l). In previous studies between 18 and 46 % of the cats showed eosinophilia (MOISE et al., 1989; CORCORAN et al., 1995a; ADAMAMA-MORAITOU et al., 2004).

As in previously published studies, findings in BAL cytology were highly variable. Predominant cell types described in FBD include eosinophils, neutrophils, or macrophages in nearly equal numbers of cats and even normal bronchoalveolar lavage cytology can be seen. Thus, presence of inflammatory cells is not considered necessary for diagnosis of FBD (MOISE et al., 1989; CORCORAN et al., 1995a). Obtaining a reliable differential count is difficult in BAL cytology due to the high variability in quality, density, and distribution of cells not only between different smears but also between different local areas on the same slide. This was taken into account by counting a relatively high number of cells in different areas of the slide. However, the absolute cell count of eosinophils would have been interesting. Unfortunately, the variability of lavage specimens and presence of different amounts of mucus impedes measurement of a cell count.

Since FBD is often compared to human bronchial asthma, in which eosinophilic inflammation is very common and most patients have additional peripheral blood eosinophilia, there has always been interest in the role of eosinophils in feline patients. In the present study, there was a moderate correlation between radiographic bronchial markings score and both peripheral blood eosinophil count and percentage of eosinophils in BAL. However, there was only a low correlation between blood eosinophil count and percentage of eosinophils in BAL cytology with a p-value just above the level of significance ( $r = 0.366$ ;  $p = 0.061$ ). In the provided scatter plots (fig. 1) it is clearly visible, that most cats with peripheral

blood eosinophil counts above the reference range ( $>600/\mu\text{l}$ ) showed high bronchial markings scores. Still, highest scores were shown by cats with blood eosinophil counts in the reference range. Findings for the percentage of eosinophils in BAL cytology are similar (fig. 2). Cats with a normal percentage of eosinophils showed all degrees of bronchial markings, while cats with percentages of eosinophils above 25 % all had relatively high bronchial markings scores. Eosinophils seem to play an important role in FBD in some of the cats, and if present on BAL cytology, it is likely that infiltration of airway walls with eosinophils, epithelial oedema, and mucus gland hypertrophy and hyperplasia contribute to thickening of the airway walls, and enhanced mucus production which in turn lead to the enhanced bronchial markings (MOON, 1997). In a previously published study, the peripheral blood eosinophil count correlated with the severity of disease (DYE et al., 1996). This could not be shown in the present study.

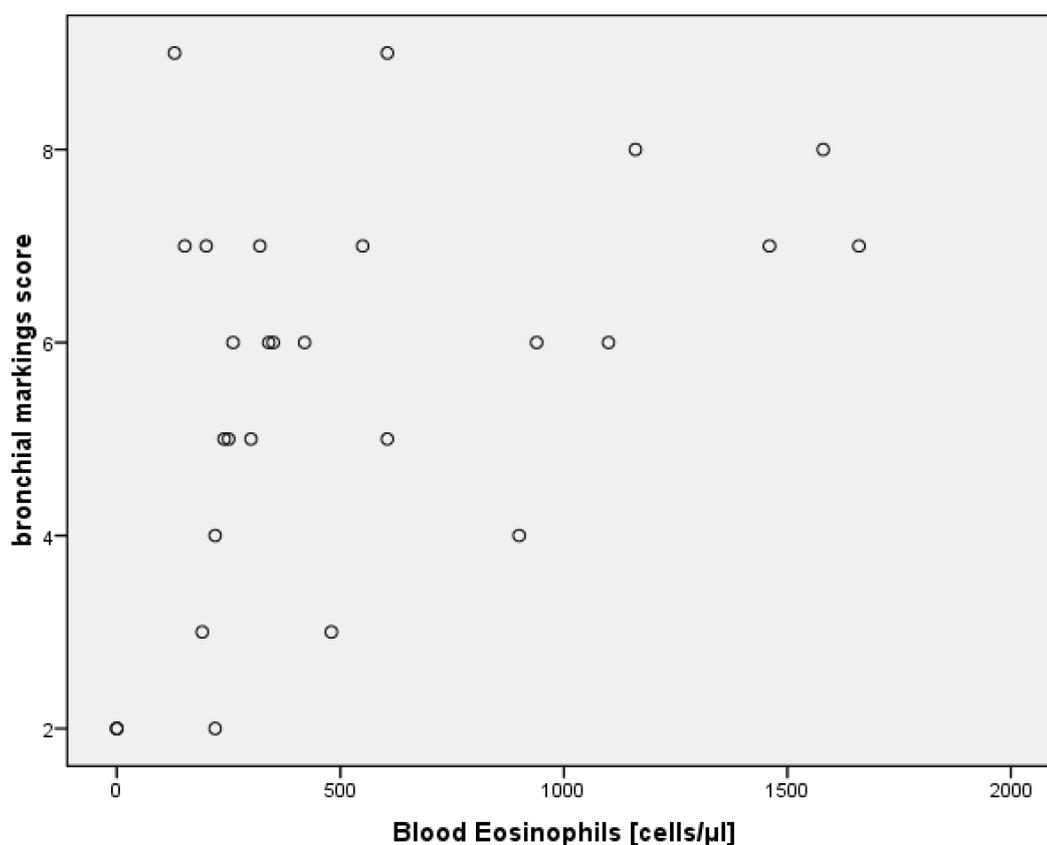


Figure 1: Scatter plot of peripheral blood eosinophil count and radiographic bronchial markings score

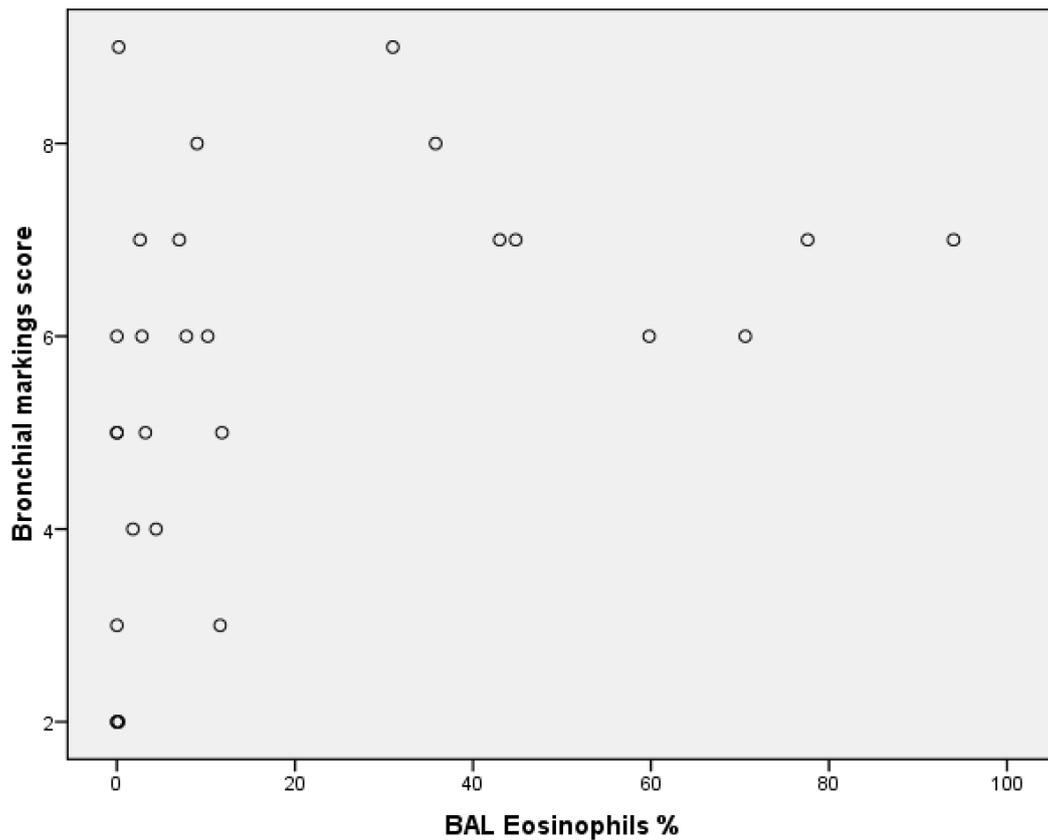


Figure 2: Scatter plot of percentage of eosinophils in BAL cytology and radiographic bronchial markings score

Three of the cats were positive for *Mycoplasma* spp. in BAL bacterial culture. There is a continuing discussion about the role of these bacteria in FBD. They are considered pathogenic, since they have never been isolated from the lower airways of healthy cats (PADRID et al., 1991; RANDOLPH et al., 1993b). However, it is not clear whether cats with FBD are more easily infected with *mycoplasma* spp. or if *mycoplasma*-induced bronchitis is an independent disease. Thus, cats positive for *mycoplasma* were not excluded from this study. In human medicine, *mycoplasma pneumoniae*-infections are known as causes for severe exacerbations of asthma, and a role of immunoglobulin E-related hypersensitivity and induction of T helper type 2 immune response in *M. pneumoniae*-infected patients with asthma have been proposed. Additionally it has been hypothesised that early life community-acquired pneumonia caused by *M. pneumoniae* is associated with increased asthma prevalence (NISAR et al., 2007).

The findings in radiographic examinations of the cats are comparable to those obtained in previous studies. Increased bronchial markings are reportedly the most common radiographic finding (CORCORAN et al., 1995a; PADRID, 2000b, 2000a; GADBOIS et al., 2009). Other radiographic features reported in earlier publications are interstitial and alveolar patterns, lung hyperinflation, and lobar atelectasis (MOISE et al., 1989; CORCORAN et al., 1995a). Three cats (11.1 %) of this study showed signs for atelectasis of the right middle lung lobe, a finding reported in another study (MOISE et al., 1989). The right middle lung lobe apparently is susceptible to collapse due to obstruction of its main bronchus, which - owing to its orientation and its small size - is believed to be predisposed to mucus accumulation (SUTER & LORD, 1984; LAMB, 2007).

As a conclusion, cats with FBD represent a very heterogenous group of patients. As in previous studies, none of the tests performed in this study has identified a pathognomonic clinical sign or diagnostic test result. As long as a gold standard in the diagnosis of FBD is lacking, it will remain a diagnosis of exclusion on the basis of history and clinical signs, supported by radiography, BAL cytology, laboratory findings and response to therapy. Pulmonary function testing is the gold standard in human medicine and enables physicians to differentiate various pulmonary diseases and objectively assess therapeutic outcome. Recent studies in cats with experimentally induced asthma used the technology of barometric whole body plethysmography, which seems to be a promising, non-invasive means in the diagnosis of airways hyperresponsiveness (KIRSCHVINK et al., 2007b, 2007a). Unfortunately, this technique is far from being a routine diagnostic tool and its use is currently limited to only few veterinary educational institutions.

## V KAPITEL 3

### **Comparison of intradermal and serum testing for allergen-specific IgE in cats with naturally occurring feline bronchial disease**

#### **Introduction**

Feline bronchial disease is a common respiratory condition in predominantly young to middle-aged cats. These patients are often presented with a history of chronic cough, wheezing, or intermittent respiratory distress ranging from a merely prolonged expiration phase to life-threatening dyspnea. Clinical signs are attributable to airway obstruction due to chronic inflammation of the small airways with smooth-muscle constriction, epithelial edema, mucous gland hypertrophy, and airways hyperreactivity (BAY & JOHNSON, 2004). Due to clinical and pathological similarities feline bronchial disease is frequently compared to human bronchial asthma (HIRT, 2005).

In humans, bronchial asthma is divided into an extrinsic and an intrinsic form. The former is characterized by infiltration of the bronchial mucosa with eosinophils and T helper 2 (Th2)-type cells, circulating specific immunoglobulin E (IgE) antibodies and positive skin tests to common aeroallergens, and airway hyperresponsiveness. With intrinsic asthma, such evidence of allergy is lacking, patients show negative skin tests and serum total IgE concentrations within the normal range (HUMBERT et al., 1999). Ninety percent of all human asthma patients younger than 30 years of age exhibit the extrinsic form of bronchial asthma (SPORIK et al., 1995). Therefore, allergy testing is considered standard if asthma is suspected. Identification of offending allergens may permit avoidance of those allergens or use of allergen-specific immunotherapy (ASIT) as – so far – the only causal treatment for extrinsic asthma. In human medicine specific immunotherapy has been shown to be very effective particularly in asthma due to seasonal allergies with up to 90 % amelioration of clinical signs in grass pollen allergies (WALKER et al., 2001), and 57 % reduction of symptom scores in asthmatics allergic to house dust mites (OLSEN et al., 1997). Skin tests and serum tests for allergen-specific IgE correlate well in humans, and therefore, can both be

used (in combination with a detailed history) to choose appropriate allergens for immunotherapy (BRYANT et al., 1975; MILAVEC-PURETIC et al., 2004; WANG & LI, 2005).

Feline bronchial disease frequently is considered analogous to the human extrinsic form of asthma because clinical signs can be induced experimentally by antigenic stimulation using parenteral sensitization and aerosol challenges leading to activation of CD4<sup>+</sup> lymphocytes, initiation of a Th2 immune response, and production of allergen-specific IgE (NORRIS REINERO et al., 2004). As in human medicine, it has been shown that eosinophilic airway inflammation can be dampened by specific immunotherapy in an experimental model of feline allergic asthma (KOHNO et al., 1998; REINERO et al., 2006; LEE-FOWLER et al., 2008). Studies including small numbers of cats with naturally occurring bronchial disease have shown that specific immunotherapy may improve clinical signs or reduce the need for medication with systemic or inhaled glucocorticoids (HALLIWELL, 1997; PROST, 2004). However, only one pilot study including ten cats evaluated allergy testing in cats with naturally occurring bronchial disease (MORIELLO et al., 2007). Furthermore, published data regarding the correlation of intradermal test (IDT) and serum tests for allergen-specific IgE in feline medicine are scarce (FOSTER & O'DAIR, 1993; BEVIER et al., 1997b).

The aim of this study was to compare the results of IDT and FcεRIα-based serum test for allergen-specific IgE in cats with naturally occurring feline bronchial disease. Furthermore, the correlations between amounts of eosinophils in blood, BAL cytology, and the number of positive results in both allergy tests were investigated.

### **Materials and Methods**

Twenty-four cats with naturally occurring bronchial disease were included in this prospectively designed study. All cats were presented to the Clinic of Small Animal Medicine of the Ludwig Maximilian University Munich, Germany, between August 2004 and October 2006. The study fulfilled German clinical study guidelines, and all owners signed an informed consent form.

Inclusion criteria were a history of acute or chronic cough, wheezing or single or

recurring episodes of dyspnea. Patients who had received long-acting glucocorticoids during eight weeks or short-acting glucocorticoids and antihistamines during 14 days prior to entry into the study were excluded. All cats underwent a thorough clinical, radiologic, and complete cardiologic examination including echocardiography and electrocardiography, bronchoalveolar lavage (BAL), and laboratory work-up to rule out upper respiratory tract disease, neoplasia, cardiovascular, pleural, mediastinal, and infectious disease.

Thoracic radiographs were obtained in right lateral and dorsoventral recumbency. Laboratory investigations included fecal flotation and Baermann flotation technique from a single fecal sample to rule out airway parasites. Additionally, a complete blood count, serum biochemistry, and testing for feline immunodeficiency virus (FIV) antibodies and feline leukemia virus (FeLV) antigen (SNAP® FIV/FeLV Combo Plus Test, Iddex Laboratories, Westbrook, MA, USA) were performed in all patients.

Bronchoalveolar lavage (BAL) was performed in all participating cats using a standard protocol. All cats received 0.01 mg/kg terbutaline (Bricanyl®, AstraZeneca, Wedel, Germany) subcutaneously. Subsequently, anesthesia was induced with 0.2 mg/kg diazepam (Diazepan-ratiopharm®, Ratiopharm, Ulm, Germany) and 5 mg/kg propofol (Narcofol®, CP-Pharma, Burgdorf, Germany) intravenously titrated to effect, followed by topical anesthesia of the larynx with xylocaine spray (Xylocain® Pumpspray, AstraZeneca, Wedel, Germany) and intubation with a sterile endotracheal tube. The cats then were positioned in sternal recumbency. A sterile nasoesophageal feeding tube with an outer diameter of 2.1 mm (Braun Melsungen, Melsungen, Germany) was passed through the endotracheal tube until it reached the smaller airways. Two to three 2.5 ml aliquots of sterile 0.9 % sodium chloride solution were flushed through the feeding tube and immediately retrieved *via* aspiration with a 10 ml-syringe while gentle coupage on the thorax was performed. Both fresh and cytocentrifuge concentrated smears were prepared immediately after collection and stained with Wright's stain after air drying for cytologic evaluation. For each patient, the slide with subjectively best quality was chosen for differential cell count. This was performed by counting 500 inflammatory cells per slide, i.e. five times 100 cells

on different areas on the slide. 0.5 ml of the BAL fluid was submitted for aerobic and anaerobic bacterial culture including culture for *Mycoplasma* spp. to rule out bacterial pneumonia. Cats with positive BAL culture results for *Mycoplasma* spp. were excluded from the study.

Intradermal testing was performed during the same anesthetic period as previously described (MUELLER et al., 2000; SCOTT et al., 2000). Individual allergens and a negative and a positive control were injected intradermally with 29 gauge needles. The negative control consisted of the diluent of the allergen extracts, a solution of 0.04 % potassium phosphate, 0.11 % sodium phosphate, 0.50 % sodium chloride, and 0.40 % phenol (Sterile diluent for allergenic extracts, Greer Laboratories, Lenoir, NC, USA). Histamine phosphate in a concentration of 0.275 mg/mL served as the positive control (Histatrol, Center Laboratories, Port Washington, NY, USA). Allergen extracts were obtained from Greer Laboratories (Lenoir, USA). All pollen and mould extracts were used at 1000 protein nitrogen units (PNU)/mL. House dust mite allergens were diluted to 1:10000 w/v. A complete list of allergens is shown in table 1. Skin reactions were graded from 0 to 4 in comparison to the negative control (graded as 0) and the positive control (graded as 4) 5 and 15 minutes after injection. Reactions graded as 2, 3, or 4 at any of the two time points were considered positive (MUELLER et al., 2000; SCOTT et al., 2000).

Allergen-specific IgE was determined in serum samples with the ALLERCEPT® Allergen Panels (Heska AG, Fribourg, Switzerland). This commercial assay uses the biotinylated recombinant human  $\alpha$ -chain, the extracellular molecule of three protein subunits of the Fc $\epsilon$ -Receptor I (Fc $\epsilon$ RI). The human  $\alpha$ -chain is the highly specific binding site for the Fc-portion of the IgE-molecule on the surface of mast cells and basophils *in vivo*. Streptavidin-alkaline phosphatase was used as the readout enzyme system. Twenty different allergens were tested, including grass, tree, and weed pollen, moulds, and house dust mite species (table 1). Some allergens (grass pollen and moulds) were measured in groups. The optical density readings of the ELISA were divided into six reaction classes (0-5) as outlined in table 2.

Table 1: Allergens used in intradermal and serum IgE testing (grey areas showing allergens measured in groups)

Intradermal testing	Serum testing for allergen-specific
<i>Acarus siro</i>	<i>Acarus siro</i>
<i>Tyrophagus putrescentiae</i>	<i>Tyrophagus putrescentiae</i>
<i>Dermatophagoides farinae</i>	<i>Dermatophagoides farinae</i>
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>
Rye ( <i>Secale cereale</i> )	Rye ( <i>Secale cereale</i> )
Mugwort ( <i>Artemisia vulgaris</i> )	Mugwort ( <i>Artemisia vulgaris</i> )
Birch ( <i>Betula populifolia</i> )	Birch ( <i>Betula populifolia</i> )
Nettle ( <i>Urtica dioica</i> )	Nettle ( <i>Urtica dioica</i> )
Sheep sorrel ( <i>Rumex acetosella</i> )	Sheep sorrel ( <i>Rumex acetosella</i> )
English Plantain ( <i>Plantago lanceolata</i> )	English Plantain ( <i>Plantago lanceolata</i> )
Willow ( <i>Salix caprea</i> )	Willow ( <i>Salix caprea</i> )
<u>Grass mix:</u> Timothy ( <i>Phleum</i> ) Kentucky bluegrass ( <i>Poa</i> ) Meadow Fescue ( <i>Festuca</i> )	<u>Grass mix:</u> Timothy ( <i>Phleum</i> ) Kentucky bluegrass ( <i>Poa</i> ) Velvet grass ( <i>Holcus</i> )
Orchard grass ( <i>Dactylis glomerata</i> )	Orchard grass ( <i>Dactylis glomerata</i> )
Perennial rye grass ( <i>Lolium perenne</i> )	Perennial rye grass ( <i>Lolium perenne</i> )
<i>Alternaria alternata</i>	<i>Alternaria alternata</i>
<i>Aspergillus fumigatus</i>	<i>Aspergillus fumigatus</i>
<i>Cladosporium herbarum</i>	<i>Cladosporium herbarum</i>
<i>Penicillium notatum</i>	<i>Penicillium notatum</i>
Beech ( <i>Fagus</i> )	
Feather mix	
Hazel ( <i>Corylus</i> )	
<i>Lepidoglyphus destructor</i>	
Dandelion ( <i>Taraxacum officinale</i> )	
Malassezia	
Guinea pig epithelium	
Ragweed ( <i>Ambrosia</i> spp.)	
Goosefoot ( <i>Chenopodium</i> )	

*Table 2: Definition of reaction classes in the FcεRIα-based ELISA for allergen-specific IgE*

<b>Optical density [ELISA absorption Units]</b>	<b>Reaction class (RC)</b>
≥ 3000	RC 5
≥ 1500	RC 4
≥ 500	RC 3
≥ 250	RC 2
≥ 150	RC 1
< 150	RC 0

### **Data analysis**

Statistical analysis was performed using SPSS Software Version 15.0.1 (SPSS Inc., Chicago, USA). The evaluation of early reactions after 5 minutes was compared with the results of the IDT after 15 minutes with Cohen's kappa and poor to perfect agreement concluded as reported (LANDIS & KOCH, 1977). Similarly, the optical density readings of the ELISA for each allergen were compared with the results of the IDT. For the latter comparison, for each allergen the stronger one of the two evaluations 5 and 15 minutes after allergen injection was used. Some allergens were tested in allergen mixes in the serum-IgE determination but only results for individually measured allergens were compared to the results of the IDT. Pearson correlation was used to determine if there was any correlation between blood eosinophil count, percentage of eosinophils in BAL cytology, and the number of positive reactions on intradermal testing or serum testing for allergen-specific IgE. A logit-transformation was used for the percentage of eosinophils in BAL cytology, and a logarithmic transformation for the blood eosinophil counts. A p-value < 0.05 was considered significant.

### **Results**

At the time of presentation, the cats were between ten months and twelve years

old (median 6 years). Eleven of the cats were female spayed (45.8 %), twelve males were castrated and one male was intact. Breeds included Domestic Shorthair cats (n = 17), Domestic Longhair cats (n = 2), Siamese (n = 2), Exotic Shorthair (n = 1), Korat (n = 1), and Oriental Shorthair (n = 1).

The mean blood eosinophil count was 572 cells/ $\mu$ L (confidence interval (CI) 364-780 cells/ $\mu$ L; range 0-1660 cells/ $\mu$ L; reference range 40-600 cells/ $\mu$ L). Results of blood eosinophil count, differential cell count of BAL inflammatory cells, and number of positive results in both allergy tests are presented in table 3. The mean percentage of eosinophils in BAL was 21.4 % (fig. 1). Seventeen of the 24 cats (70.8 %) had percentages of inflammatory cells deviating from the values reported for healthy cats (HAWKINS et al., 1994) Eosinophils were found in the bronchial lavage specimens of 18 cats, but were the predominant cell type (> 50 %) in only four cats. Neutrophilic inflammation was found in nine cats, whereas a mixed neutrophilic-eosinophilic inflammation was discovered in four cats.

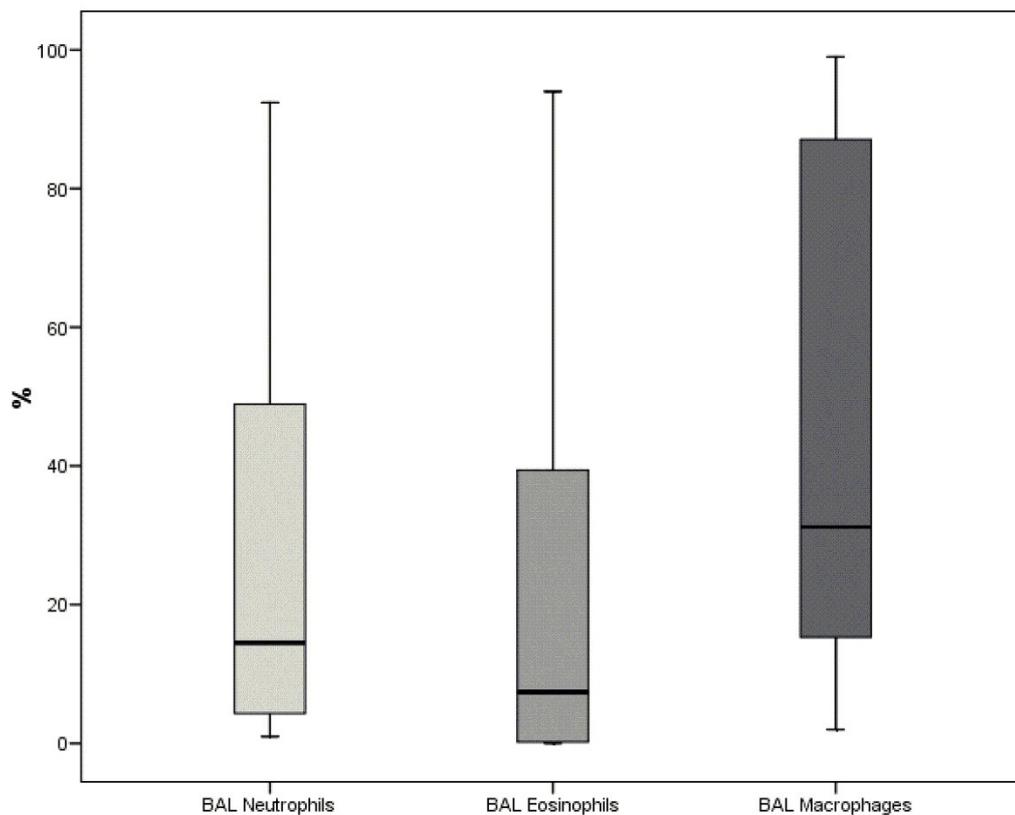


Figure 1: Differential count of BAL inflammatory cells.

Table 3: Results of the BAL cytology differential count, number of positive results in allergy tests, and amount of eosinophils in blood

Cat No.	Breed	Age [years]	Sex	BAL Neutrophils [%]	BAL Eosinophils [%]	BAL Macrophages [%]	No. of positive results IDT	No. of positive results IgE	Blood Eosinophils per $\mu$ l
1	DSH	11.1	fs	4.0	94.0	2.0	0	10	550
2	DSH	12.8	fs	19.8	1.8	78.4	3	3	900
3	DSH	10.2	fs	6.8	7.8	85.4	0	2	939
4	DLH	2.9	fs	3.4	0.0	96.6	5	1	240
5	Korat	7.3	fs	11.8	59.8	28.4	2	3	340
6	DSH	10.0	mc	32.8	43.0	24.2	6	0	1460
7	DSH	6.2	mc	1.8	0.0	98.2	5	3	250
8	DSH	6.2	fs	4.6	11.6	83.8	0	0	1100
9	DSH	6.2	fs	3.0	0.0	97.0	1	5	480
10	Exotic	0.8	m	2.8	2.8	94.4	1	0	420
11	DSH	4.0	fs	1.0	0.0	99.0	1	0	191
12	Siamese	7.7	fs	66.4	0.2	33.4	3	0	129
13	DSH	3.3	mc	10.6	4.4	85.0	1	7	220
14	Oriental	8.4	mc	75.2	7.0	17.8	6	0	605
15	Siamese	4.8	mc	46.0	31.0	23.0	1	0	0
16	DSH	4.0	mc	16.0	70.6	13.4	3	0	0
17	DSH	2.9	mc	51.8	10.2	38.0	0	3	260
18	DSH	8.6	mc	92.4	0.0	7.6	2	4	0
19	DSH	8.7	fs	80.2	2.6	17.2	0	3	320
20	DLH	4.3	mc	45.2	44.8	10.0	5	11	200
21	DSH	8.4	mc	11.0	0.2	88.8	0	0	220
22	DSH	1.4	mc	86.0	9.0	5.0	0	0	1160
23	DSH	7.3	mc	13.0	77.6	9.4	2	0	1660
24	DSH	4.3	fs	35.2	35.8	29.0	0	0	1580

Nine cats showed positive reactions on intradermal testing and had allergen-specific IgE detected in serology, in a further eight cats only the intradermal tests showed positive reactions, and in three cats serum allergen-specific IgE was identified without any positive reactions on the skin test. Four cats had neither positive intradermal reactions nor demonstrable serum allergen-specific IgE. The mean number of positive reactions on intradermal testing was 1.96 (CI 1.08 – 2.83, Range 0 - 6), the corresponding number on serum IgE testing also was 2.29 (CI 0.94 - 3.64, Range 0 - 11) (fig.2). There was "moderate" to "almost perfect" agreement ( $\kappa > 0.40$ ) between reactivity to intradermal allergen injections after 5 minutes and after 15 minutes for seven of the 27 allergens.

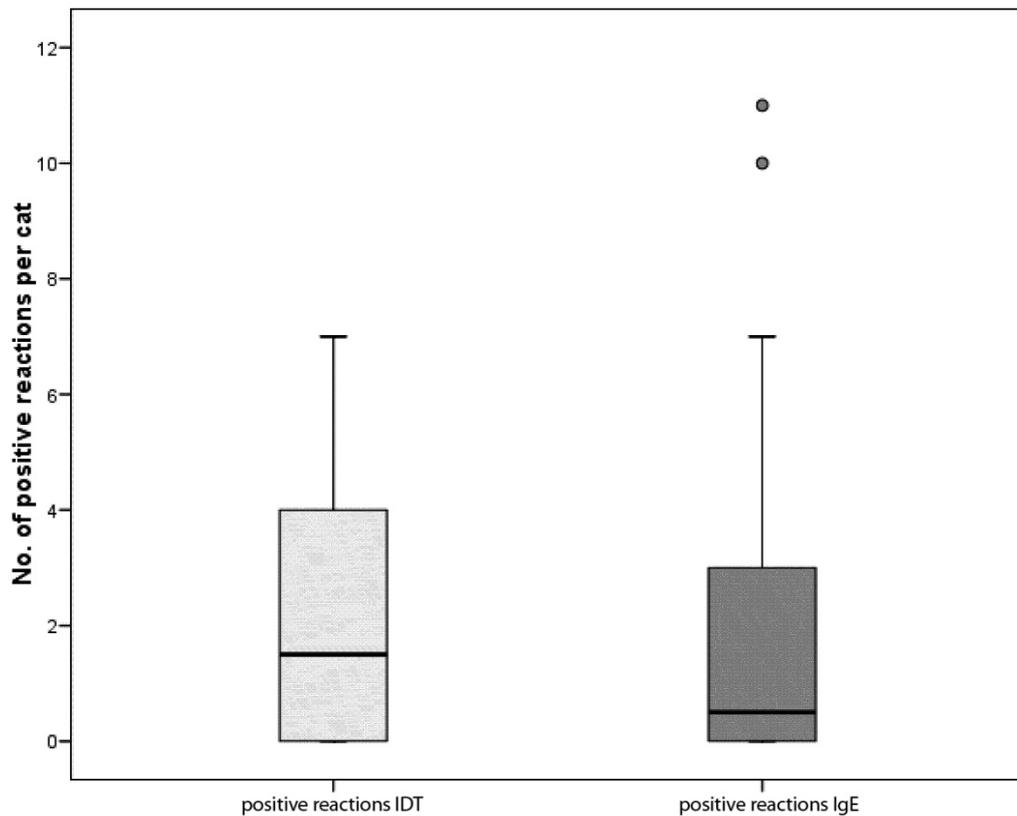


Figure 2: Number of positive reactions per cat.

With 20 allergens, reactions decreased or increased between 5 and 15 minutes *post injectionem* (table 4). There was no significant correlation between the eosinophil count in the peripheral blood and eosinophils in the BAL cytology ( $r = 0.314$ ). "Fair agreement" between results of intradermal testing and serum IgE testing was noted for the allergens *Tyrophagus putrescentiae*,

*Dermatophagoides farinae*, and rye ( $0.20 < \kappa < 0.40$ ). For all other allergens an agreement between IDT and serum IgE testing could not be found. There was no association between the number of positive intradermal reactions and the peripheral blood eosinophil count ( $r = -0.084$ ) or percentage of eosinophils in

Table 4: Agreement for each allergen between first and second evaluation 5 and 15 minutes, respectively, after injection of allergen extracts, and between skin and serum testing.

Agreement between intradermal testing after 5 versus 15 minutes	Agreement between serum testing for IgE and IDT
<i>Acarus siro</i> * ( $\kappa = 0.514$ )	<i>Acarus siro</i> ( $\kappa = -0.101$ )
<i>Tyrophagus</i> * ( $\kappa = 0.780$ )	<i>Tyrophagus</i> ( $\kappa = 0.256$ )
<i>D. farinae</i> * ( $\kappa = 0.704$ )	<i>D. farinae</i> ( $\kappa = 0.276$ )
<i>D. pteronysinnus</i> ( $\kappa = -0.043$ )	<i>D. pteronysinnus</i> ( $\kappa = -0.125$ )
Rye ( $\kappa = 0.000$ )	Rye ( $\kappa = 0.273$ )
Mugwort ( $\kappa = 0.000$ )	Mugwort ( $\kappa = 0.000$ )
Birch ( $\kappa = 0/0$ )	Birch ( $\kappa = 0.000$ )
Nettle ( $\kappa = 0.284$ )	Nettle ( $\kappa = -0.135$ )
Sheep sorrel ( $\kappa = 0/0$ )	Sheep sorrel ( $\kappa = 0.000$ )
English Plantain ( $\kappa = 0.000$ )	English Plantain ( $\kappa = -0.059$ )
Willow* ( $\kappa = 0.647$ )	Willow ( $\kappa = -0.091$ )
Grass mix (Timothy, Kentucky bluegrass, Meadow Fescue) ( $\kappa = 0/0$ )	
Orchard grass ( $\kappa = -0.043$ )	
Perennial rye grass ( $\kappa = 0.000$ )	
<i>Alternaria alternata</i> ( $\kappa = 0.000$ )	
<i>Aspergillus fumigatus</i> ( $\kappa = 0/0$ )	
<i>Cladosporium</i> ( $\kappa = -0.043$ )	
<i>Penicillium</i> ( $\kappa = 0.000$ )	
Beech* ( $\kappa = 0.778$ )	
Feather mix ( $\kappa = 0/0$ )	
Hazel ( $\kappa = 0.000$ )	
<i>Lepidoglyphus destructor</i> * ( $\kappa = 0.909$ )	
Dandelion ( $\kappa = 0.000$ )	
<i>Malassezia</i> ( $\kappa = 0/0$ )	
Guinea pig epithelium* ( $\kappa = 1.000$ )	
Ragweed ( $\kappa = 0/0$ )	
Goosefoot ( $\kappa = 0.000$ )	

Interpretation of $\kappa$ -values (LANDIS & KOCH)	
$\kappa$	Interpretation
<0	No agreement
0.0-0.19	Poor agreement
0.20-	Fair agreement
0.40-	Moderate agreement
0.60-	Substantial agreement
0.80-	Almost perfect agreement

\* Correlation was statistically significant

BAL cytology ( $r = -0.141$ ) nor between number of reactions on the serum IgE test and the peripheral blood eosinophil count ( $r = -0.120$ ) or the percentage of eosinophils in BAL cytology ( $r = 0.098$ ).

Numbers of positive reactions per allergen in both allergy tests are presented in table 5 and 6.

Table 5: Number of positive reactions per allergen in intradermal testing

Allergen	Number of cats tested positive
<i>Lepidoglyphus destructor</i>	9
Guinea pig epithelium	8
<i>Tyrophagus putrescentiae</i>	7
<i>Acarus siro</i>	5
<i>Dermatophagoides farinae</i>	5
Nettle ( <i>Urtica dioica</i> )	5
Beech ( <i>Fagus</i> )	3
Rye ( <i>Secale cereale</i> )	3
<i>Cladosporium</i>	2
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	2
Hazel ( <i>Corylus</i> )	2
Orchard grass ( <i>Dactylis glomerata</i> )	2
Dandelion ( <i>Taraxacum officinale</i> )	2
<i>Penicillium</i>	2
Willow ( <i>Salix caprea</i> )	2
<i>Alternaria</i>	1
Mugwort ( <i>Artemisia vulgaris</i> )	1
Perennial rye grass ( <i>Lolium perenne</i> )	1
English Plantain ( <i>Plantago lanceolata</i> )	1
Goosefoot ( <i>Chenopodium</i> )	1
<i>Aspergillus</i>	0
Birch ( <i>Betula populifolia</i> )	0
Feather Mix	0
Grass Mix (Timothy ( <i>Phleum</i> ), Kentucky bluegrass ( <i>Poa</i> ),	0
Malassezia	0
Ragweed ( <i>Ambrosia mix</i> )	0
Sheep Sorrel ( <i>Rumex acetosella</i> )	0

Table 6: Number of positive reactions per allergen in serum IgE testing

Allergen	Number of cats tested positive
<i>Tyrophagus putrescentie</i>	9
<i>Dermatophagoides farinae</i>	8
Sheep Sorrel ( <i>Rumex acetosella</i> )	7
Rye ( <i>Secale cereale</i> )	7
<i>Acarus siro</i>	7
Grass-Mix (Timothy ( <i>Phleum</i> ), Kentucky bluegrass ( <i>Poa</i> ), Velvet grass ( <i>Holcus</i> ), Orchard grass ( <i>Dactylis glomerata</i> ), Perennial rye grass ( <i>Lolium perenne</i> ))	6
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	4
English Plantain ( <i>Plantago lanceolata</i> )	2
Willow ( <i>Salix caprea</i> )	2
Nettle ( <i>Urtica dioica</i> )	2
Birch ( <i>Betula populifolia</i> )	1
Mugwort ( <i>Artemisia vulgaris</i> )	0
<i>Alternaria alternata</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i>	0
<i>Cladosporium herbarum</i> , <i>Penicillium notatum</i>	0

## Discussion

In this study, there was no significant correlation between the results of the IDT and the serum test for allergen-specific IgE for all of the allergens. In contrast, in human medicine a good correlation is reported between skin and serum allergy testing. Studies in dogs have also shown a good correlation of intradermal testing especially with the latest FcεRIα-based assay for IgE detection (BEVIER et al., 1997a; FOSTER et al., 2003). In cats, little published data are available so far. In one study, results of IDT in 36 cats with atopic dermatitis were compared to results of a commercial ELISA for allergen-specific IgE (FOSTER & O'DAIR, 1993). In that study, the IgE-ELISA-test demonstrated relatively low predictive values for atopic disease and was therefore not considered to be a useful

diagnostic test. In another study using the FcεRIα-ELISA in healthy cats, the accuracy and sensitivity values could not be accurately assessed due to the low number of positive results in the IDT. However, comparing the negative IDT results with the results of the ELISA, the test yielded an average specificity of 88.9 % (BEVIER et al., 1997b). There are several possible explanations for the discrepancy between the results of serologic and intradermal testing. Serum tests for allergen-specific IgE measure circulating IgE, while intradermal reactions reflect IgE bound to dermal mast cells *via* the FcεRIα-Receptor (TAGLINGER et al., 2005). However, the same situation applies for human beings and dogs where the correlation seems to be much better. In cats, skin tests are technically more difficult to perform and more challenging to evaluate due to the influence of stress-induced endogenous cortisol release and more subtle skin reactions (WILLEMSE et al., 1993). Some authors recommend the use of intravenously administered fluorescein dye and evaluation of reactions under a Wood's lamp (KADOYA-MINEGISHI et al., 2002; SCHLEIFER & WILLEMSE, 2003), but since one of the authors (RM) has performed intradermal testing in cats with allergic skin disease for more than 15 years with good success and no need for fluorescein this was not chosen in this study. Other possible reasons for the poor correlation between serum and skin test results may be the lack of standardization in the biological activity of the allergens used in veterinary medicine or species-specific differences in the pathogenesis of atopic dermatitis in cats compared to dogs and people (TAGLINGER et al., 2005).

In this study, the participating cats showed surprisingly few positive reactions in both allergy tests (mean 1.96 positive reactions in IDT, respectively 2.29 in serum testing). Possibly, cats with non-allergic bronchial disease could have been the majority of patients in this study. Alternatively, allergic reactions to allergens not tested in the assays may have been relevant. Furthermore, feline bronchial disease is defined as a diagnosis of exclusion, thus lacking a gold standard for diagnosis. However, as a battery of standard diagnostic tests was performed to rule out other potential causes of bronchial disease and all cats improved after initiation of therapy with glucocorticoids, it is considered unlikely that cats were misdiagnosed.

There was no correlation between the percentage of eosinophils in BAL cytology and eosinophil count in peripheral blood. Previous studies evaluating bronchial disease in cats showed the same results (MOISE et al., 1989; DYE et al., 1996). In contrast to this, in human asthma the amount of peripheral blood eosinophils typically correlates well not only with the amount of eosinophils in BAL but also with the severity of disease (BOUSQUET et al., 1990; SMITH, 1992). Whereas in healthy people percentage of eosinophils in BAL cytology are reported to be below 1 % of all inflammatory cells, studies have reported up to 25 % eosinophils present in BAL fluid of healthy cats (REYNOLDS & CHRÉTIEN, 1984; PADRID et al., 1991; HAWKINS et al., 1994). There seems to be a general difference in airway immunology and recruitment of inflammatory cells between human beings and cats.

No correlation could be detected between the number of positive reactions in either of the allergy tests and the peripheral blood eosinophil count, respectively the percentage of eosinophils in BAL cytology. Cats with peripheral blood eosinophilia or a higher percentage of eosinophils in BAL cytology did not have significantly higher numbers of positive reactions in the allergy tests. This is not entirely surprising. Cats may have developed hypersensitivities against antigens not tested in this study. Furthermore, peripheral blood eosinophilia and eosinophilic airway inflammation can be present in both, intrinsic and extrinsic human asthma, and therefore are not a hallmark for allergy (SMITH, 1992). Additionally, eosinophils are not exclusively associated with allergy but also play an important role in immune defense, especially in parasitic infections, showing a high prevalence in veterinary medicine.

In both allergy tests, reactions against allergens of house dust mites and storage mites were found most frequently, whereas reactions to molds tended to be less common. In the IDT there was a strikingly high incidence of positive reactions against guinea pig epithelium which cannot be explained by the authors, as none of the cats were kept together with guinea pigs at the time of testing. However, contacts to guinea pigs cannot be excluded in out-door cats and some of the cats had an unknown history due to change of owner. Still, cross reactivity to an unidentified allergen is one possible explanation.

---

Feline bronchial disease can seriously restrict the quality of life of affected cats and even become a life-threatening condition. In the majority of the cases, a lifelong treatment with systemic (or inhaled) glucocorticoids is required. These medications are able to cause serious adverse effects. Owner compliance may also be a problem with long term therapy. The identification of potential allergens responsible for the clinical signs with subsequent specific immunotherapy would offer an attractive possibility for causative treatment of feline bronchial disease. Since intradermal testing requires anesthesia, clipping of the animal, and a constant source of fresh allergens, and furthermore the test itself is difficult to perform and evaluate in cats, serum tests as source of the relevant allergens would be preferred by most small animal practitioners. Unfortunately, the study was not able to show a correlation between IDT and serum testing for allergen-specific IgE in cats. If the FcεRIα-based assay for allergen-specific IgE, intradermal testing, or a combination of both represent a reasonable source for the choice of allergens for immunotherapy, and whether specific immunotherapy is effective for cats with naturally occurring feline bronchial disease, still needs to be investigated in further studies.

## VI DISKUSSION

Obwohl Asthma bei Katzen schon seit mehr als 100 Jahren bekannt und beschrieben ist (HILL, 1906) und auch als häufige Krankheit gilt, wurden bislang nur wenige Studien veröffentlicht, die sich mit Katzen mit natürlich vorkommendem felinen Asthma beschäftigen. Dabei handelt es sich mit nur einer Ausnahme (DYE et al., 1996) fast ausschließlich um retrospektive Arbeiten (MOSES & SPAULDING, 1985; MOISE et al., 1989; CORCORAN et al., 1995b; FOSTER et al., 2004a).

In zwei früheren Publikationen waren Siamkatzen bei Asthmapatienten deutlich überrepräsentiert (MOISE et al., 1989; ADAMAMA-MORAITOU et al., 2004). Dagegen waren nur wenige Katzen, die in die vorliegende Studie eingeschlossen wurden, Rassekatzen, und keine dieser Rassen erschien überrepräsentiert. Geschlecht und Körpergewicht der erkrankten Katzen ähnelten den Ergebnissen anderer Studien. Die meisten Katzen wurden – wahrscheinlich aufgrund des urbanen Einzugsgebietes der Klinik, an der die Studie durchgeführt wurde – als Wohnungskatzen gehalten. Eine Katze wurde bereits im Alter von zehn Monaten vorgestellt und hatte zu diesem Zeitpunkt schon drei Monate lang Symptome gezeigt. Das erscheint bemerkenswert jung, da felines Asthma als Krankheit adulter Katzen gilt. Allerdings waren auch in einer früheren Studie schon Katzen im Alter von nur vier Monaten mit felinem Asthma diagnostiziert worden (DYE et al., 1996).

Die meisten Katzen in dieser Arbeit zeigten eher milde Krankheitssymptome, und das von Besitzern am häufigsten genannte Symptom war chronischer Husten. Nur wenige Besitzer gaben an, dass ihnen ein saisonaler Einfluss beim Auftreten der Symptome aufgefallen war. Allerdings muss bedacht werden, dass dieser Bezug auch nur schwer herzustellen ist, wenn die Symptome nicht schon über mehrere Jahre bestanden haben. In dieser Studie korrelierte der Auskultationswert schwach, aber signifikant mit dem vom Besitzer beurteilten Schweregrad der Erkrankung, was darauf schließen lässt, dass die Besitzer letzteren gut erfassen konnten.

Exposition zu Zigarettenrauch wird häufig als potenzieller Risikofaktor für eine Verschlechterung der Symptome diskutiert, da Studien in der Humanmedizin eine erhöhte Asthmaprävalenz bei Menschen mit chronischer Zigarettenrauchexposition ergaben (KURZ & OBER, 2004). In dieser Studie waren nur 22,2 % der Katzen mit Asthma täglichem Kontakt mit Zigarettenrauch ausgesetzt, und zwischen der erkrankten Gruppe und der Kontrollgruppe bestand in diesem Punkt kein statistisch signifikanter Unterschied. Einige Besitzer von betroffenen Katzen erzählten jedoch, dass sie das Gefühl hatten, dass Zigarettenrauch die Symptome ihrer Katzen verschlechtern würde und sie deshalb das Rauchen innerhalb des Hauses aufgeben hatten oder Besucher bitten würden, zum Rauchen nach draußen zu gehen. Es könnte daher sein, dass die Datenlage die eigentliche Situation nicht korrekt widerspiegelt. Das Statistische Bundesamt veröffentlichte zusammen mit dem Robert-Koch-Institut 2006 Ergebnisse einer repräsentativen Umfrage, nach der etwa 50 % der bundesdeutschen Haushalte Nichtraucherhaushalte waren – ein viel niedrigerer Anteil als die ca. 70 % in beiden Gruppen dieser Studie (ROBERT-KOCH-INSTITUT, 2006). Eine mögliche Erklärung wäre, dass Katzenbesitzer vielleicht generell weniger rauchen, allerdings lässt sich diese These durch die geringe Anzahl der Befragten statistisch nicht stützen. Zwischen der Zigarettenrauchexposition und den Bewertungen in Auskultation, Atmungstyp, radiologische bronchiale Zeichnung und vom Besitzer ermittelter Schweregrad der Erkrankung konnte keine Korrelation erkannt werden; allerdings könnte die geringe Anzahl von Katzen aus Raucherhaushalten die statistische Aussagekraft limitiert haben.

Bei drei der Katzen (11,1 %) war vor Einschluss in die Studie eine atopische Dermatitis diagnostiziert worden. Sowohl für die atopische Dermatitis als auch für felines Asthma wird eine Typ-1-Hypersensibilität als Ursache vermutet (MUELLER, 1997; BYERS & DHUPA, 2005b). In der humanmedizinischen Pädiatrie ist das atopische Ekzem („Neurodermitis“) ein häufiger Vorbote von Asthma, aber für Katzen wurde ein Zusammenhang zwischen beiden Krankheiten noch nie näher untersucht (ARSHAD et al., 2005). Bei vier der Katzen (14,8 %) wurde ein Diabetes mellitus festgestellt, der wahrscheinlich aufgrund vorangehender Behandlungsperioden mit Glukokortikoiden aufgetreten war.

Manche Katzen zeigten in der klinischen Untersuchung hochgradige Tachypnoe mit Atemfrequenzen bis zu 120 Atemzügen pro Minute. Bei anderen Katzen war die Atemfrequenz niedrig, aber sie zeigten eine hochgradig beeinträchtigte, verstärkt abdominale Atmung mit stark verlängerter Expirationsphase. Aufgrund dieser Beobachtung wurden keine statistischen Korrelationen mit der Atemfrequenz berechnet, da niedrige Atemfrequenzen somit physiologisch oder pathologisch sein können.

Eine der Katzen zeigte eine respiratorische Sinusarrhythmie (Herzfrequenz bei Inspiration erhöht). Dies stellt bei gesunden Katzen einen seltenen Befund dar, kann aber bei chronischen Lungenerkrankungen auftreten. Ursache sind Reflexschwankungen im Vagustonus während der Atmung, die in Verbindung mit pleuralen, pulmonalen und/oder vaskulären Veränderungen bei Lungenerkrankungen auftreten können (WARE, 2003).

In den Blutuntersuchungen zeigten ca. 40 % der Katzen Erythrozytenzahlen, Hämoglobinkonzentrationen und/oder Hämatokritwerte oberhalb des Referenzbereiches. Diese Befunde können als eine Polyzytämie infolge eines erhöhten Erythropoetinspiegels durch vorangegangene chronische Hypoxie interpretiert werden (HASLER, 2005). Dieser Anteil scheint überraschend hoch, wenn man den milden Charakter der Erkrankung bei den meisten partizipierenden Katzen bedenkt. Eine andere Erklärung wäre eine durch Dehydrierung bedingte Hämokonzentration, aber nur bei zwei der Katzen lag auch eine geringgradig erhöhte Harnstoffkonzentration vor und keine der Katzen war klinisch dehydriert. Im weißen Blutbild zeigte etwa ein Drittel der Katzen eine Leukopenie und ein weiteres Drittel eine Leukozytose. Der häufigste Befund war Neutrophilie in Verbindung mit Leukopenie, bei Katzen als klassisches Stressleukogramm bekannt. Nur wenige Katzen zeigten eine Linksverschiebung der neutrophilen Granulozyten, und wenn, dann war diese in der Regel nur schwach ausgeprägt. Da es sich beim feline Asthma um eine entzündliche Krankheit handelt, können alle möglichen unspezifischen Veränderungen des weißen Blutbilds auftreten (JOHNSON, 1997). Ein Drittel der Katzen wies eine Eosinophilie des peripheren Blutes auf (definiert als  $> 600$  eosinophile Granulozyten/ $\mu\text{l}$ ). In früheren Studien lag der Anteil der Katzen mit Eosinophilie bei 18-46 % (MOISE et al., 1989;

CORCORAN et al., 1995a; ADAMAMA-MORAITOU et al., 2004).

Genau wie in anderen Arbeiten waren die Befunde der BAL-Zytologie auch in dieser Untersuchung sehr variabel. Als dominierender Zelltyp wurden sowohl eosinophile und neutrophile Granulozyten als auch Makrophagen bei annähernd gleichen Anzahlen von Katzen gefunden; auch eine physiologische Zellpopulation kommt bei Katzen mit Asthmasymptomatik vor. Daher gilt das Vorkommen von Entzündungszellen in der BAL-Zytologie nicht als obligat für die Diagnose felines Asthma (MOISE et al., 1989; CORCORAN et al., 1995a). Durch die großen Schwankungen in Zellqualität, -dichte und -verteilung nicht nur auf verschiedenen Ausstrichen, sondern auch auf verschiedenen Bereichen eines Objektträgers, ist es sehr schwierig, verlässliche Differenzialzellbilder zu erstellen. Diesem Umstand wurde in dieser Studie Rechnung getragen, indem eine große Anzahl von Zellen in verschiedenen Bereichen eines Objektträgers gezählt wurde (insgesamt 500 Zellen pro Ausstrich). Trotzdem wäre vor allem die absolute Zellzahl interessant. Leider machen die große Variabilität in der Verdünnung von Spülproben und die unterschiedlichen Schleimbeimengungen eine verlässliche Messung der absoluten Zellzahl praktisch unmöglich.

Da felines Asthma oft mit dem humanen bronchialen Asthma verglichen wird, bei dem die eosinophile Entzündung im Bronchialsekret ein Standardbefund ist und die meisten Patienten auch eine periphere Bluteosinophilie aufweisen, herrschte schon immer ein großes Interesse daran, welche Rolle eosinophile Granulozyten bei felinen Asthmapatienten spielen. Zwischen der Anzahl der eosinophilen Granulozyten im peripheren Blut und deren Anteil in der BAL-Zytologie konnte keine Korrelation nachgewiesen werden. Andere Publikationen erhielten in dieser Hinsicht das gleiche Ergebnis (MOISE et al., 1989; DYE et al., 1996). Im Gegensatz dazu korreliert bei Menschen mit Asthma die Anzahl der Bluteosinophilen nicht nur gut mit der Anzahl der eosinophilen Granulozyten in Lungenspülproben, sondern auch mit dem Schweregrad der Erkrankung (BOUSQUET et al., 1990; SMITH, 1992). Während bei gesunden Menschen der Anteil eosinophiler Granulozyten an Entzündungszellen in BAL-Flüssigkeit mit unter 1 % angegeben wird, ergaben analoge Studien bei Katzen einen Anteil von bis zu 25 % eosinophile Granulozyten (REYNOLDS & CHRÉTIEN, 1984;

PADRID et al., 1991; HAWKINS et al., 1994). Zwischen Menschen und Katzen scheint es einen generellen Unterschied in der Atemwegsimmunologie, besonders bei der Rekrutierung von Entzündungszellen, zu geben. Es gab eine mäßige Korrelation zwischen der Bewertung der bronchialen Zeichnung im Röntgenbild und sowohl der Anzahl eosinophiler Granulozyten im Blut als auch dem Anteil der eosinophilen Granulozyten in der BAL-Zytologie. Im Streudiagramm (Figure 1 im Kapitel I) zeigt sich deutlich, dass die meisten Katzen mit einer Anzahl von eosinophilen Granulozyten im peripheren Blut oberhalb des Referenzbereichs ( $> 600$  Zellen/ $\mu$ l) hohe Bewertungen der bronchialen Zeichnung im Röntgenbild aufwiesen. Allerdings erhielten Katzen, die eine normale Anzahl eosinophiler Granulozyten im Blut aufwiesen, die höchsten Bewertungen der bronchialen Zeichnung. Für den Anteil der eosinophilen Granulozyten in der BAL-Zytologie ergab sich ein ähnliches Bild (Figure 2 im Kapitel I). Katzen mit einer physiologischen Anzahl von eosinophilen Granulozyten zeigten alle Grade einer bronchialen Zeichnung, während Katzen mit einem Anteil von eosinophilen Granulozyten über 25 % alle eine relativ hohe Bewertung der bronchialen Zeichnung im Röntgenbild erhielten. Es hat den Anschein, dass eosinophile Granulozyten bei einigen Katzen mit felinem Asthma eine wichtige Rolle spielen, und wenn sie in hoher Anzahl in der BAL-Zytologie vorhanden sind, ist es wahrscheinlich, dass die Infiltration der Bronchialwand mit eosinophilen Granulozyten, das ödematisierte Bronchialepithel sowie die Hyperplasie und Hypertrophie der Becherzellen zur Verdickung der Atemwege beitragen und gemeinsam mit der vermehrten Schleimsekretion zu der verstärkten bronchialen Zeichnung im Röntgen führen (MOON, 1997). In einer anderen Studie korrelierte die Eosinophilenanzahl im Blut mit dem Schweregrad der Erkrankung (DYE et al., 1996). Das konnte in der vorliegenden Studie nicht nachgewiesen werden.

In der vorliegenden Arbeit korrelierten die Ergebnisse des Hauttests nicht mit denen des Serumtests für allergenspezifisches IgE. In der Humanmedizin dagegen korrelieren Haut- und Bluttests zur Allergiediagnostik gut miteinander (BRYANT et al., 1975; MILAVEC-PURETIC et al., 2004). Bei Hunden haben Studien ebenfalls eine gute Korrelation zwischen den beiden Testarten ergeben, besonders für die neueste Serumtestmethode, die auf dem Fc $\epsilon$ -Rezeptor I $\alpha$  basiert (BEVIER et al., 1997a; FOSTER et al., 2003). Bei Katzen wurden bislang nur wenige Daten

dazu veröffentlicht. In einer Studie wurden die Reaktionen im Hauttest von 36 Katzen mit atopischer Dermatitis mit den Resultaten eines kommerziellen ELISA für allergenspezifisches IgE verglichen (FOSTER & O'DAIR, 1993). In dieser Studie ergaben sich für den Serumtest relativ niedrige prädiktive Werte für Atopie, und er wurde daher nicht als sinnvoller Test eingestuft. In einer weiteren Studie, in der der auf dem Fcε-Rezeptor Iα basierende Test bei gesunden Katzen verwendet wurde, konnten aufgrund einer sehr geringen Anzahl positiver Reaktionen die Genauigkeit und die Sensitivität nicht berechnet werden (BEVIER et al., 1997b). Beim Vergleich negativer Hauttestreaktionen mit den Testergebnissen des ELISA ergab sich für den Test eine durchschnittliche Spezifität von 88,9 %. Für die Diskrepanz zwischen den Ergebnissen des Haut- und des Serumtests in dieser Studie gibt es mehrere mögliche Erklärungen. Serumtests für allergenspezifisches IgE messen im Blut zirkulierendes IgE, während Reaktionen im Hauttest an den Fcε-Rezeptor Iα von Hautmastzellen gebundenes IgE widerspiegeln (TAGLINGER et al., 2005). Allerdings trifft dies ja auch für Menschen und Hunde zu, bei denen die Korrelation zwischen beiden Tests viel besser ist. Bei Katzen ist die Durchführung und Interpretation eines Hauttestes um einiges schwieriger, da die positiven Reaktionen schwächer ausgeprägt sind als bei anderen Spezies. Als Grund dafür wird ein Einfluss einer stressinduzierten endogenen Cortisolausschüttung auf die Hautreaktionen vermutet (WILLEMSE et al., 1993). Manche Autoren empfehlen daher die Anwendung von intravenösem Fluorescein als Farbstoff und die nachfolgende Interpretation des Hauttests unter einer Woodschen Lampe (KADOYAMA-MINEGISHI et al., 2002; SCHLEIFER & WILLEMSE, 2003). Diese Technik wurde allerdings in der vorliegenden Studie nicht gewählt. Andere Ursachen für die fehlende Korrelation zwischen beiden Tests könnten die mangelnde Standardisierung der biologischen Aktivität der in der Tiermedizin verwendeten Allergene oder speziesspezifische Unterschiede in der Pathogenese atopischer Erkrankungen bei Katzen im Vergleich zu Menschen oder Hunden sein (TAGLINGER et al., 2005).

Die an der Studie partizipierenden Katzen zeigten überraschend wenige positive Reaktionen in beiden Allergietests (durchschnittlich 1,96 positive Reaktionen im Hauttest und 2,29 positive Reaktionen im Serumtest). Möglicherweise waren zum

Großteil Katzen mit nichtallergisch-bedingtem Asthma an der Studie beteiligt. Alternativ könnten allergische Reaktionen auf Allergene, die in der Studie nicht erfasst wurden, eine Rolle gespielt haben. Des Weiteren gilt felines Asthma als Ausschlussdiagnose, weil es bislang noch keinen Goldstandard in der Diagnostik gibt. Da aber bei den in die Studie eingeschlossenen Patienten alle standardmäßigen diagnostischen Tests durchgeführt wurden, um mögliche Differentialdiagnosen auszuschließen, und zudem alle Katzen auf eine adäquate Therapie mit Glukokortikoiden gut ansprachen, erscheint eine Fehldiagnose unwahrscheinlich.

Weder mit der Anzahl der Bluteosinophilen noch mit dem Anteil der eosinophilen Granulozyten in der BAL-Zytologie konnte eine Korrelation mit der Anzahl positiver Reaktionen in beiden Allergietests nachgewiesen werden. Katzen mit einer Eosinophilie des peripheren Blutes oder einem großen Prozentsatz eosinophiler Granulozyten in der BAL-Zytologie zeigten also nicht signifikant mehr positive Reaktionen in den Allergietests. Dies erscheint wenig überraschend – die Katzen könnten Allergien gegen Allergene, die in der Studie nicht getestet wurden, entwickelt haben. Zudem sind Bluteosinophilie und eine eosinophile Entzündung in der Humanmedizin sowohl bei extrinsischem als auch bei intrinsischem Asthma vorhanden und daher kein exklusives Kennzeichen einer Allergie (SMITH, 1992). eosinophile Granulozyten sind außerdem nicht nur bei Allergien beteiligt, sondern spielen in der Immunabwehr eine große Rolle, besonders bei Infektionen mit Parasiten, die allgemein in der Tiermedizin eine hohe Prävalenz aufweisen. In beiden Allergietests traten Reaktionen auf Hausstaub- und Vorratsmilben am häufigsten auf, während Reaktionen auf Schimmelpilze eher seltener vorkamen. Im Hauttest fiel besonders eine hohe Prävalenz von Reaktionen auf Meerschweinchenepithel auf, die nur schwer zu erklären ist, da keine der Katzen zum Testzeitpunkt zusammen mit Meerschweinchen gehalten wurde. Trotzdem lässt sich ein Kontakt nicht immer sicher ausschließen, da einige Katzen Freigänger waren und bei anderen nicht alle Details zum Vorbericht bekannt waren, da sie den Besitzer gewechselt hatten. Auch eine Kreuzreaktion mit einem unbekanntem Allergen kommt als Erklärung infrage.

Drei der Katzen waren in der bakteriologischen Untersuchung der Spülprobe positiv für *Mycoplasma* spp. Welche Rolle diese Bakterien beim feline Asthma spielen, wird fortwährend diskutiert. Da sie bislang nicht aus den tiefen Atemwegen gesunder Katzen isoliert werden konnten, gelten sie als pathogen (PADRID et al., 1991; RANDOLPH et al., 1993b). Trotzdem ist bislang nicht klar, ob Katzen mit feline Asthma sich nur leichter mit *Mycoplasma* spp. infizieren oder ob eine durch eine Mykoplasmeninfektion hervorgerufene Bronchitis eine eigene Erkrankung darstellt. Aus diesem Grund wurden Mykoplasmen-positive Katzen aus dieser Studie nicht ausgeschlossen. In der Humanmedizin sind Infektionen mit *Mycoplasma pneumoniae* als Ursache schwerer Asthmaexazerbationen gefürchtet. Es wird angenommen, dass eine durch die Mykoplasmen hervorgerufene IgE-vermittelte Hypersensibilität und nachfolgende Induktion einer Th2-Immunantwort bei diesen Patienten eine Rolle spielt. Außerdem wurde die Theorie aufgestellt, dass eine Infektion mit *Mycoplasma pneumoniae* während der frühen Kindheit mit einer erhöhten Asthmaprävalenz assoziiert ist (NISAR et al., 2007).

Die Befunde der Röntgenuntersuchungen waren mit den Ergebnissen früherer Studien vergleichbar. Eine verstärkte bronchiale Zeichnung ist die am häufigsten beschriebene Veränderung bei diesen Patienten (CORCORAN et al., 1995a; PADRID, 2000a, 2000b; GADBOIS et al., 2009). Weitere bekannte radiologische Befunde sind interstitielle und alveoläre Zeichnungen, Lungenhyperinflation und Atelektase einzelner Lungenlappen (MOISE et al., 1989; CORCORAN et al., 1995a). In der vorliegenden Studie zeigten drei Katzen (11,1 %) Anzeichen für eine Atelektase des rechten mittleren Lungenlappens, ähnliches wurde auch in einer anderen Publikation gefunden (MOISE et al., 1989). Der rechte mittlere Lungenlappen kollabiert anscheinend leicht, weil dessen Hauptbronchus aufgrund seiner Lage und seines kleinen Durchmessers prädestiniert für eine Obstruktion durch Schleimansammlungen ist (SUTER & LORD, 1984; LAMB, 2007).

Katzen mit feline Asthma und chronischer Bronchitis sind durch die verschiedenen – noch immer schlecht verstandenen – Ätiopathogenesen eine sehr heterogene Patientengruppe. Es herrscht weiter Uneinigkeit in der Standardisierung der Nomenklatur dieser Erkrankungen. Eine Differenzierung der

genauen Ätiologien und einzelnen Krankheiten ist ohne Lungenfunktionstests kaum möglich, die im Moment noch weit davon entfernt sind, zur Routinediagnostik zu gehören. Des Weiteren gibt es nicht nur große Unterschiede zwischen den individuellen Patienten, sondern die klinischen Symptome können auch bei ein und demselben Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten stark variieren (DYE, 1994). Oftmals ist es für den behandelnden Tierarzt schwierig, sowohl den Schweregrad der Erkrankung als auch einen potenziellen Therapieerfolg zu evaluieren, da viele Katzen bei der Untersuchung überhaupt keine Symptome zeigen (BAY & JOHNSON, 2004). Diesen Umständen wurde in der Untersuchung zur Therapie mit Propentofyllin Rechnung getragen, indem die Katzen über einen relativ langen Zeitraum beobachtet wurden und eine Kombination aus klinischen und radiologischen Untersuchungen durch den Tierarzt und einer Beurteilung der Katzenbesitzer herangezogen wurde, um potenzielle positive Auswirkungen der Therapie des feline Asthmas mit Propentofyllin zu evaluieren.

In beiden Behandlungsgruppen verbesserten sich die Bewertungen von Auskultation und Atmungstyp in den klinischen Untersuchungen, der Unterschied war aber nur bei den mit Propentofyllin behandelten Katzen statistisch signifikant. Die Verbesserung könnte durch die bronchodilatatorische Wirkung von Propentofyllin hervorgerufen worden sein und so zu leiseren und weniger verschärften Atemgeräuschen geführt und die Atmung erleichtert haben. Interessanterweise änderten sich die Atemfrequenzen bei den Kontrollterminen im Untersuchungszeitraum wenig oder gar nicht, was darauf schließen lässt, dass hohe Atemfrequenzen zumindest zum Teil durch Stress bei den Klinikbesuchen bedingt sind.

Als Veränderungen im Röntgen traten bei den in die Therapiestudie eingeschlossenen Katzen hauptsächlich unterschiedlich starke Ausprägungen bronchialer Lungenzeichnungen verbunden mit geringgradigen interstitiellen Lungenzeichnungen auf. Beide Parameter verbesserten sich während der Behandlungsperiode leicht, aber die Verbesserung in der Bewertung der bronchialen Zeichnung war wiederum nur in der Gruppe der mit Propentofyllin behandelten Katzen statistisch signifikant. Medikamente, die die Wirkung von

Adenosin potenzieren – wie Propentofyllin –, haben nicht nur bronchodilatorische Eigenschaften, sondern wirken auch antiinflammatorisch und immunmodulierend (CRONSTEIN, 1994). Propentofyllin wirkt als Antagonist auf drei ( $A_1$ ,  $A_{2A}$ ,  $A_{2B}$ ) der vier bislang beschriebenen Adenosinrezeptorsubtypen ( $A_1$ ,  $A_{2A}$ ,  $A_{2B}$ ,  $A_3$ ), die in einer Vielzahl verschiedener Gewebearten exprimiert werden (SCARAMUZZI & BAKER, 2003). Im Moment herrscht gesteigertes Interesse, die genauen Funktionen dieser Rezeptoren aufzudecken, da Medikamente, die auf Adenosinrezeptoren wirken, als potenzielle Immunmodulatoren infrage kommen (DIP, 2009). Es gibt Hinweise, dass besonders die  $A_{2B}$ -Adenosinrezeptoren bei der Entzündung der Atemwege beim humanen Asthma eine Rolle spielen, und es wird angenommen, dass  $A_{2B}$ -Rezeptor-Antagonisten bei diesen Patienten einen positiven Effekt hervorrufen können; dies wird auch als ein Wirkmechanismus von Theophyllin vermutet (SULLIVAN et al., 1994; VAN DEN BERGE et al., 2007). Zusätzlich weist Propentofyllin auch antioxidative Effekte auf (NUMAGAMI et al., 1998). Diese Mechanismen könnten in ihrer Gesamtheit einen Einfluss auf die zugrunde liegende Entzündung haben, die zur Infiltration der Bronchialwände mit Entzündungszellen, zu Epithelödem und Hyperplasie und Hypertrophie muköser Drüsen führt und somit die Verdickung der Bronchien und vermehrte Schleimproduktion bedingt, die sich letztendlich in den beschriebenen radiologischen Veränderungen äußert (MOON, 1997). Die Mehrheit der Katzen, die in die Studie eingeschlossen wurden, zeigte zudem nur sehr geringgrade Symptome der Erkrankung. Es wird vermutet, dass in frühen Stadien von felinem Asthma die pathologischen Veränderungen bei adäquater Behandlung reversibel sein können (KIRSCHVINK et al., 2007c).

Die Größe des Lungenfelds war zu Beginn der Therapiestudie nur bei sechs Katzen verändert und wurde am Ende der Studie bei vier dieser Katzen wieder als physiologisch beurteilt. Hyperinflation der Lunge im Röntgen wird allgemein als Zeichen einer hochgradigen Bronchokonstriktion gewertet, die die Ausatmung stark erschwert. Der Grund, warum es zwischen den beiden Behandlungsgruppen bezüglich des Abklingens der Hyperinflation keinen Unterschied gab, könnte die Behandlung mit Glukokortikoiden gewesen sein, die bei beiden Gruppen zur Besserung geführt und somit mögliche Effekte von Propentofyllin maskiert haben könnte. Es wurde versucht, alle Röntgenbilder in maximaler Inspiration

aufzunehmen. Da bei Hyperinflation ein ähnlicher Grad der Lungenexpansion sowohl bei Röntgenbildern in Inspiration als auch in Expiration beschrieben ist (KEALY & MCALLISTER, 2005), hätten vielleicht durch die Anfertigung zweier Röntgenaufnahmen (eine bei maximaler Inspiration, eine bei maximaler Expiration) mehr Katzen mit Hyperinflation erkannt werden können. Das sollte bei künftigen Studien als möglicherweise sinnvolles zusätzliches Diagnosekriterium berücksichtigt werden, wurde im Rahmen dieser Studie aber nicht durchgeführt.

Auch in der Beurteilung durch die Besitzer zeigten die Katzen aus der Propentofyllin-Gruppe bessere Ergebnisse als die der Placebo-Gruppe. Am deutlichsten bemerkbar war dies in der Bewertung des Hustens, aber auch die Bewertungen von Atemnot und lauten Atemgeräuschen verbesserten sich während der Behandlungszeit in der Propentofyllin-Gruppe (wenn auch die p-Werte knapp über dem Signifikanzniveau lagen). Die Katzen dieser Gruppe schliefen weniger als am Anfang der Studie, was einerseits durch ein besseres Allgemeinbefinden erklärbar ist, andererseits auch durch andere Eigenschaften von Propentofyllin bedingt sein könnte, wie eine verbesserte Durchblutung von Gehirn, Herz und Skelettmuskulatur, bessere Erythrozytenverformbarkeit und außerdem direkte Wirkung auf das ZNS, weswegen es bei Hunden mit kognitiver Dysfunktion angewandt wird (KAPL & RUDOLPHI, 1998). Bei allen Katzen wurde im Verlauf der Studie eine gesteigerte Futteraufnahme bemerkt, was höchstwahrscheinlich auf die Wirkung von Prednisolon zurückzuführen ist.

Zu den Limitationen dieser Studie zählt der geringe Probenumfang. Möglicherweise wäre der Unterschied bei einer größeren Anzahl von Katzen deutlicher ausgefallen. Nach den Angaben der Besitzer waren etwa zwei Drittel der Katzen nur geringgradig erkrankt, was vermutlich einen echten Querschnitt durch die Population von Katzen mit Asthma, die in der Kleintierpraxis vorgestellt werden, entspricht. Die Ergebnisse dieser Studie lassen daher keinen Schluss zu, inwiefern schwerer erkrankte Katzen von einer Therapie mit Propentofyllin profitieren könnten.

Bislang gibt es keine Studien, die die Pharmakokinetik von Propentofyllin bei Katzen untersucht haben und daher auch noch keine Empfehlungen zur Dosis und

Dosierungsintervall. Trotzdem schien die gewählte Dosis von ca. 5 mg/kg Körpergewicht eine Wirkung zu zeigen, und es traten keine Nebenwirkungen auf.

Viele der Bewertungskriterien wurden von den Besitzern beurteilt, was sicherlich als Unsicherheitsfaktor gelten kann. Die Untersucher in dieser Studie verwendeten jedoch viel Zeit darauf, den Besitzern die Erkrankung selbst, deren klinischen Symptome und deren Unterscheidung von anderen Symptomen zu erklären. Ihnen wurde gezeigt, wie man die Atemfrequenz misst und wie die Eintragungen in das Studientagebuch vorgenommen werden, welches bei jedem Untersuchungstermin kontrolliert wurde. Trotzdem bleibt die Tatsache bestehen, dass die Katzen nicht 100 % der Zeit beobachtet wurden und die Bewertung anhand meist subjektiver Kriterien erfolgte. Die Therapie von natürlich vorkommendem felinen Asthma kann aber nicht ohne Einbeziehung der Besitzer geprüft werden, da diese einer Beobachtung in der Klinik über mehrere Wochen kaum zustimmen würden.

Eine weitere Limitation der Studie betrifft die Beurteilung der Röntgenbilder, deren Objektivität besser gewesen wäre, wenn sie durch mehr als einen Radiologen erfolgt wäre. Die Bestimmung einer Interobserver-Variabilität bei Befundung und Bewertung der Röntgenbilder wäre zwar interessant, war aber nicht Ziel dieser Untersuchung.

Diese Therapiestudie erbrachte Hinweise, die dafür sprechen, dass eine Kombinationstherapie mit Prednisolon und Propentofyllin einer Monotherapie mit Prednisolon bei Katzen mit felinem Asthma überlegen ist. Allerdings wären Studien über die Pharmakokinetik und -dynamik von Propentofyllin bei Katzen noch wünschenswert, um ein optimales Dosierungsschema für diese Tierart empfehlen zu können. Es wäre möglich, dass eine höhere Dosis gut verträglich ist und eine noch bessere Wirkung hat. Weitere Studien sind notwendig, um zu evaluieren, ob eine Kombinationstherapie mit Propentofyllin eine Dosisreduktion von den zusätzlich eingesetzten Glukokortikoiden ermöglicht.

Zusammenfassend können Katzen mit Asthma als eine sehr heterogene Gruppe von Patienten bezeichnet werden. Wie in früheren Studien, konnte auch in dieser Arbeit kein für die Krankheit pathognomonischer klinischer oder labordiagnostischer Befund eruiert werden. Solange es für die Diagnose felines Asthma keinen Goldstandard gibt, wird es eine Ausschlussdiagnose bleiben, die

auf Anamnese, klinischen Symptomen, Röntgendiagnostik, BAL-Zytologie, Laboruntersuchungen und dem Ansprechen auf die Therapie basiert. In der Humanmedizin sind Lungenfunktionstests der Goldstandard, der es Ärzten ermöglicht, verschiedene Lungenerkrankungen voneinander zu unterscheiden und den Therapieerfolg objektiv zu messen. Einige aktuelle Studien verwendeten die Technik der Ganzkörperplethysmografie bei Katzen mit experimentell induziertem Asthma, welche als nichtinvasives Mittel zur Diagnose einer Atemwegshyperreagibilität vielversprechend zu sein scheint (KIRSCHVINK et al., 2007a, 2007b). Leider ist diese Technik bislang noch weit davon entfernt, als Routinediagnostik eingesetzt zu werden und gegenwärtig auf den Einsatz an wenigen Veterinärfakultäten beschränkt.

Felines Asthma und chronische Bronchitis sind Krankheiten, die die Lebensqualität betroffener Katzen ernsthaft einschränken und zu einem lebensbedrohlichen Zustand führen können. In der Mehrzahl der Fälle ist eine lebenslange Behandlung mit inhalativen oder systemischen Glukokortikoiden notwendig, die zu ernsthaften Nebenwirkungen führen kann. Auch die Compliance der Besitzer kann bei Langzeitbehandlung zu Problemen führen. Die Identifizierung potenzieller Allergene, die für die klinischen Symptome verantwortlich sind, und nachfolgende spezifische Immuntherapie würden eine attraktive Möglichkeit einer kausalen Therapie des feline Asthmas bieten. Da aber für einen Hauttest zum einen Allgemeinanästhesie und relativ großflächige Schur des Felles notwendig sind, zum anderen ständig frische Allergene bevorratet sein müssen und zudem der Test selbst schwierig in technischer Durchführung und Interpretation ist, würde ein Bluttest als Quelle relevanter Allergene von den meisten Tierärzten in der Praxis sicher bevorzugt werden. Leider konnte diese Arbeit keine Korrelation zwischen Hauttest und Serumtest für allergenspezifisches IgE bei Katzen nachweisen. Ob nun der auf FcεRIα basierende Serumtest, der Hauttest oder eine Kombination aus beiden eine verlässliche Quelle zur Allergenauswahl bietet, und ob die spezifische Immuntherapie ein wirkungsvolle Therapie für das feline Asthma darstellt, sollte in weiterführenden Studien untersucht werden.

## VII ZUSAMMENFASSUNG

Diese Arbeit beinhaltet drei prospektive Untersuchungen an Katzen mit natürlich vorkommendem felinen Asthma. Im ersten Teil wurden potenzielle Vorteile einer Therapie mit Propentofyllin, einem Methylxanthin-Derivat, das in der Tiermedizin für Hunde zugelassen ist, untersucht. Für die Untersuchung der Wirksamkeit wurde eine Kombination aus klinischen und radiologischen Befunden und der Beurteilung klinischer Symptome und Verhaltensweisen in der häuslichen Umgebung eingesetzt. Es wurden 19 Katzen mit den Symptomen Husten, Atemnot und/oder Giemen in die Studie eingeschlossen. Der Beobachtungszeitraum umfasste 63 Tage. Alle Katzen wurden mit niedrig dosiertem Prednisolon behandelt; zehn der Tiere erhielten zusätzlich Propentofyllin in einer Dosierung von zweimal täglich 5 mg/kg Körpergewicht. Die anderen neun Katzen erhielten zweimal täglich ein Placebo. Die mit Propentofyllin behandelten Katzen verbesserten sich während des Behandlungszeitraumes in den Bewertungen der radiologischen bronchialen Zeichnung und des Atmungstyp signifikant, während bei den Katzen der Kontrollgruppe keine signifikanten Verbesserungen auftraten. In der Beurteilung der Besitzer husteten und schliefen die Katzen der Propentofyllin-Gruppe am Ende der Studie signifikant weniger. Zusammenfassend ergab die Studie Hinweise, dass die Kombinationstherapie mit Propentofyllin bei Katzen mit Asthma einer Monotherapie mit Prednisolon überlegen ist.

Der zweite Teilaspekt der Arbeit widmet sich der Anamnese, den Ergebnissen von klinischer Untersuchung und bronchoalveolärer Lavage und den Befunden der Röntgenuntersuchung bei 27 Katzen mit felinem Asthma. Verschiedene anamnestische Kriterien wurden mit einer Kontrollgruppe aus 55 Katzen ohne respiratorische Symptome verglichen und Korrelationen zwischen verschiedenen Daten aus Vorbericht und klinischen Untersuchungen errechnet. Die meisten Katzen waren nur geringgradig erkrankt, und das häufigste Symptom war chronischer Husten. Hinsichtlich der Exposition zu Zigarettenrauch bestand zwischen den Katzen mit felinem Asthma und den Tieren der Kontrollgruppe kein statistisch signifikanter Unterschied. Die Befunde von Laboruntersuchungen und

der zytologischen Untersuchung der bronchoalveolären Lavage waren sehr variabel. Ein Drittel der Katzen mit felinem Asthma zeigte eine Eosinophilie des peripheren Blutes, und bei 74,1 % der Katzen wich das Differenzialzellbild der bronchoalveolären Lavage von den Referenzbereichen ab. Bis auf drei Katzen mit einem positiven Nachweis auf *Mycoplasma* spp. war die bakteriologische Untersuchung bei allen Katzen entweder negativ, oder es wurde nur eine geringe Anzahl von Keimen isoliert, die als nichtpathogene Besiedler der unteren Atemwege von Katzen gelten. Mithilfe der durchgeführten Untersuchungen konnte kein Symptom oder Ergebnis eines diagnostischen Tests als pathognomonisch identifiziert werden. Solange ein Goldstandard fehlt, wird felines Asthma eine Ausschlussdiagnose bleiben.

Im dritten Teil der Arbeit wurden bei Katzen mit Asthma die Ergebnisse des Intrakutantests mit einem Serumtest für allergenspezifisches IgE verglichen. Es wird angenommen, dass die Pathogenese von felinem Asthma mit der Pathogenese der extrinsischen Form von Asthma beim Menschen vergleichbar ist. Für viele Menschen mit allergischem Asthma stellt die spezifische Immuntherapie eine wirksame Therapie dar. Die Reaktionen in Hauttests und Serumtests für allergenspezifisches IgE korrelieren beim Menschen gut miteinander und werden daher beide eingesetzt, um für die Krankheit relevante Allergene zu identifizieren und für die spezifische Immuntherapie auszuwählen. In die Untersuchung wurden 24 von den Besitzern in der Klinik vorgestellte Katzen mit felinem Asthma eingeschlossen. Andere Krankheiten wurden anhand von Röntgenbildern, Herzultraschall, Blut- und Kotuntersuchungen sowie zytologischer und bakteriologischer Untersuchung einer bronchoalveolären Lavageprobe ausgeschlossen. Es wurden Reaktionen auf 27 verschiedene Allergene beurteilt. Allergenspezifisches IgE wurde mit einem auf den Fcε-Rezeptor Iα basierenden ELISA gemessen. Beim Vergleich der Testergebnisse der beiden Allergietests gab es für kein Allergen eine statistische Übereinstimmung. Haut- und Serumallergietests sind somit bei Katzen nicht äquivalent. Um die Ursache für diese Diskrepanz zu ergründen und um Indikation und ein ideales Testprotokoll für Allergietests bei Katzen mit felinem Asthma festzulegen und den Nutzen einer allergenspezifischen Immuntherapie zu evaluieren, sind weiterführende Untersuchungen nötig.

## VIII SUMMARY

This thesis includes three prospective investigations in cats with naturally occurring feline bronchial disease. In the first part, potential benefits of the use of propentofylline, a methylxanthine derivative licensed for veterinary use in dogs, in cats with bronchial disease were investigated. A combination of clinical and radiologic examinations as well as assessment of clinical signs and behaviour at home was used to evaluate efficacy. Nineteen client-owned cats with a history of coughing, dyspnoea, or wheezing were enrolled. The observation period was 63 days. All cats received a low dose of prednisolone; ten of the cats additionally received propentofylline in a dose of 5 mg/kg q12h. The other nine cats received placebo q12h. Propentofylline-treated cats significantly improved in their auscultation scores and respiratory pattern scores as well as in the bronchial markings score in radiologic examinations over the observation period, whereas in the cats of the control group changes were not significant. As assessed by the owners, propentofylline-treated cats significantly coughed less and slept less at the end of the study. There is evidence that a combination therapy with propentofylline in cats with bronchial disease might be superior to a monotherapy with prednisolone.

The second part evaluated history, clinical data, bronchoalveolar lavage cytology and bacterial culture results as well as radiographic findings in 27 cats with feline bronchial disease. The patients' anamnestic parameters were compared to a control group and correlations between different history and clinical data were investigated. Most of the cats were mildly affected with the most common clinical sign being chronic cough. There was no significant difference concerning exposition to cigarette smoke between the cats with feline bronchial disease and the control group. Laboratory and bronchoalveolar lavage cytology findings were highly variable, with 33.3 % of the cats with feline bronchial disease showing peripheral blood eosinophilia and 74.1 % of the cats having an abnormal pattern of bronchoalveolar lavage inflammatory cells. Except for three cats with positive results for *Mycoplasma* spp., all cats had negative bacterial culture results or only low quantities of bacteria considered as non-pathogenic inhabitants of feline

airways. Cats with feline bronchial disease represent a very heterogeneous group of patients. However, none of the investigations performed in this study identified a pathognomonic clinical sign or diagnostic test result. As long as a gold standard is lacking, feline bronchial disease will remain a diagnosis of exclusion.

In the third part of the study, the results of intradermal tests and serum tests for allergen-specific IgE in cats with feline bronchial disease were compared. Pathogenesis and etiology of feline bronchial disease are assumed to be comparable to those of human extrinsic asthma. Allergen-specific immunotherapy is an effective therapy for human asthmatic patients. Skin and serum tests for allergen-specific IgE correlate well in people and thus, are used to determine relevant antigens for allergen-specific immunotherapy. Twenty-four client-owned cats with feline bronchial disease were included. Other diseases were ruled out by radiographs, echocardiography, blood and fecal examinations, bronchoalveolar lavage cytology, and bacterial culture. Reactions to 27 different allergens were evaluated. Allergen-specific IgE was measured using an FcεRIα-based ELISA. There was no agreement between intradermal and serum IgE testing for any of the allergens. Thus, intradermal and serum testing for allergen-specific IgE in asthmatic cats currently cannot be used interchangeably. Further studies are needed to evaluate the reasons for this discrepancy and indications and optimal testing protocols for cats with feline bronchial disease and their benefit of allergen-specific immunotherapy.

---

## IX LITERATURVERZEICHNIS

Adamama-Moraitou KK, Patsikas MN, Koutinas AF. Feline lower airway disease: a retrospective study of 22 naturally occurring cases from Greece. *J Feline Med Surg* 2004; 6: 227-33.

Alter HJ, Koepsell TD, Hilty WM. Intravenous magnesium as an adjuvant in acute bronchospasm: a meta-analysis. *Ann Emerg Med* 2000; 36: 191-7.

Anagnostopulos H. Bronchodilatatorische Wirksamkeit von Propentofyllin und Theophyllin bei der Ratte. Eigene Untersuchungen der Firma Intervet, Unterschleißheim, Deutschland, 1996.

Arshad SH, Kurukulaaratchy RJ, Fenn M, Matthews S. Early life risk factors for current wheeze, asthma, and bronchial hyperresponsiveness at 10 years of age. *Chest* 2005; 127: 502-8.

Barnes PJ, Chung KF, Page CP. Inflammatory mediators and asthma. *Pharmacol Rev* 1988; 40: 49-84.

Bart M, Guscelli F, Zurbriggen A, Pospischil A, Schiller I. Feline infectious pneumonia: a short literature review and a retrospective immunohistological study on the involvement of *Chlamydia* spp. and distemper virus. *Vet J* 2000; 159: 220-30.

Bay JD, Johnson LR. Feline Bronchial Disease/Asthma. In: King LG, editor. *Textbook of Respiratory Disease in Dogs and Cats*, St. Louis: Saunders; 2004: 388-96.

Beasley R, Roche WR, Roberts JA, Holgate ST. Cellular events in the bronchi in mild asthma and after bronchial provocation. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 806-17.

Bettenay SV. Response to hyposensitization in 29 atopic cats. In: Kwochka KW, Willemse A, von Tscherner C, editors. *Advances in Veterinary Dermatology: Vol 3, Proceedings of the Third World Congress of Veterinary Dermatology*, Edinburgh, Scotland, 11-14 September, 1996. Boston: Butterworth Heinemann; 1998: 517-8.

Bevier DE, Mondesire RL, Rose BJ, Wassom DL. FcεRIα-based ELISA technology for in vitro determination of allergen-specific IgE in a population of intradermal skin-tested normal and atopic dogs. *Compend Contin Educ Pract Vet* 1997a; 19 Suppl. 11: 10-6.

Bevier DE, Rose BJ, Kunkle GA, Mondesire RL. FcεRIα-based ELISA technology for in vitro determination of allergen-specific IgE in normal cats and correlation to intradermal skin test results: preliminary findings. *Compend Contin Educ Pract Vet* 1997b; 19 Suppl. 11: 17-9.

Boothe DM. Drugs affecting the respiratory system. In: King LG, editor. *Textbook of Respiratory Disease in Dogs and Cats*. St. Louis: Saunders; 2004: 229-52.

Borson DB, Brokaw JJ, Sekizawa K, McDonald DM, Nadel JA. Neutral endopeptidase and neurogenic inflammation in rats with respiratory infections. *J Appl Physiol* 1989; 66: 2653-8.

Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, Barneon G, Ghavanian N, Enander I, Venge P, Ahlstedt S, Simony-Lafontaine J, Godard P, et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med* 1990; 323: 1033-9.

Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1720-45.

Bryant DH, Burns MW, Lazarus L. The correlation between skin tests, bronchial provocation tests and the serum level of IgE specific for common allergens in patients with asthma. *Clin Allergy* 1975; 5: 145-57.

Busse WW. Leukotrienes and inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: S210-3; discussion S47-8.

Byers CG, Dhupa N. Feline Bronchial Asthma: Pathophysiology and Diagnosis. *Compend Contin Educ Pract Vet* 2005a; 27: 418-25.

Byers CG, Dhupa N. Feline Bronchial Asthma: Treatment. *Compend Contin Educ Pract Vet* 2005a; 27: 426-32.

Cartier A, Thomson NC, Frith PA, Roberts R, Hargreave FE. Allergen-induced increase in bronchial responsiveness to histamine: relationship to the late asthmatic response and change in airway caliber. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 70: 170-7.

Codner EC, Lessard P. Comparison of intradermal allergy test and enzyme-linked immunosorbent assay in dogs with allergic skin disease. *J Am Vet Med Assoc* 1993; 202: 739-43.

Corcoran BM, Foster DJ, Fuentes VL. Feline asthma syndrome: a retrospective study of the clinical presentation in 29 cats. *J Small Anim Pract* 1995a; 36: 481-8.

Corcoran BM, Halliwell RE, Foster D, Gilbert S. Feline asthma syndrome study. *Vet Rec* 1995b; 136: 24.

Cronstein BN. Adenosine, an endogenous anti-inflammatory agent. *J Appl Physiol* 1994; 76: 5-13.

Dip RG. Adenosine receptor modulation: potential implications in veterinary medicine. *Vet J* 2009; 179: 38-49.

Dorward AJ, Colloff MJ, MacKay NS, McSharry C, Thomson NC. Effect of house dust mite avoidance measures on adult atopic asthma. *Thorax* 1988; 43: 98-102.

Dowling P. Options for treating feline asthma. *Vet Med* 2001; 96: 353-6.

Dye JA, McKiernan BC, Jones SD, Neff-Davis CA, Koritz GD. Sustained-release theophylline pharmacokinetics in the cat. *J Vet Pharmacol Ther* 1989; 12: 133-40.

Dye JA, McKiernan BC, Neff-Davis CA, Koritz GD. Chronopharmacokinetics of theophylline in the cat. *J Vet Pharmacol Ther* 1990; 13: 278-86.

Dye JA. Feline bronchopulmonary disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1992; 22: 1187-201.

Dye JA. Rational approaches to the management of bronchopulmonary disease. In: August J, editor. *Consultations in Feline Internal Medicine Vol. 2*. Philadelphia: Saunders; 1994: 309-16.

Dye JA, McKiernan BC, Rozanski EA, Hoffmann WE, Losonsky JM, Homco LD, Weisiger RM, Kakoma I. Bronchopulmonary disease in the cat: historical, physical, radiographic, clinicopathologic, and pulmonary functional evaluation of 24 affected and 15 healthy cats. *J Vet Intern Med* 1996; 10: 385-400.

Foster AP, O'Dair H. Allergy testing for skin disease in the cat in vivo vs in vitro tests. *Vet Derm* 1993; 4: 111-5.

Foster AP, Littlewood JD, Webb P, Wood JL, Rogers K, Shaw SE. Comparison of intradermal and serum testing for allergen-specific IgE using a Fcepsilon RIalpha-based assay in atopic dogs in the UK. *Vet Immunol Immunopathol* 2003; 93: 51-60.

Foster SF, Allan GS, Martin P, Robertson ID, Malik R. Twenty-five cases of feline bronchial disease (1995-2000). *J Feline Med Surg* 2004a; 6: 181-8.

Foster SF, Martin P, Allan GS, Barrs VR, Malik R. Lower respiratory tract infections in cats: 21 cases (1995-2000). *J Feline Med Surg* 2004b; 6: 167-80.

Foster SF, Martin P, Braddock JA, Malik R. A retrospective analysis of feline bronchoalveolar lavage cytology and microbiology (1995-2000). *J Feline Med Surg* 2004c; 6: 189-98.

Fredholm BB, Fastbom J, Kvanta A, Gerwins P, Parkinson F. Further evidence that propentofylline (HWA 285) influences both adenosine receptors and adenosine transport. *Fundam Clin Pharmacol* 1992; 6: 99-111.

Gadbois J, d'Anjou M-A, Dunn M, Alexander K, Beauregard G, D'Astous Jrm, Carufel MD, Breton L, Beauchamp G. Radiographic abnormalities in cats with feline bronchial disease and intra- and interobserver variability in radiographic interpretation: 40 cases (1999-2006). *J Am Vet Med Assoc* 2009; 234: 367-75.

Griffin C, Moriello K, DeBoer D. The effect of serum IgE on an in vitro ELISA test in the normal canine. In: Tschärner C, Halliwell R, editors. *Advances in Veterinary Dermatology*. London: Bailliere Tindall; 1990: 137-44.

Halliwell RE. Efficacy of hyposensitization in feline allergic diseases based upon results of in vitro testing for allergen-specific immunoglobulin E. *J Am Anim Hosp Assoc* 1997; 33: 282-8.

Hasler AH. Polycythemia. In: Ettinger SJ, Feldman EC, editors. Textbook of Veterinary Internal Medicine, St. Louis: Elsevier; 2005: 215-8.

Hawkins EC, Kennedy-Stoskopf S, Levy J, Meuten DJ, Cullins L, DeNicola D, Tompkins WA, Tompkins MB. Cytologic characterization of bronchoalveolar lavage fluid collected through an endotracheal tube in cats. *Am J Vet Res* 1994; 55: 795-802.

Hendeles L, Weinberger M. Theophylline. A "state of the art" review. *Pharmacotherapy* 1983; 3: 2-44.

Hill J. Diseases of the respiratory organs. In: Jenkins W, editor. The diseases of the Cat. New York: 1906: 11-21.

Hillier A, DeBoer DJ. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XVII): intradermal testing. *Vet Immunol Immunopathol* 2001; 81: 289-304.

Hirt R. Felines Asthma bronchiale - Überblick und neue Erkenntnisse. *Wien. Tierärztl. Mschr* 2003; 90: 110-23.

Hirt R. Feline Asthma - A review and new insights. *European Journal of companion animal practice* 2005; 15: 141-54.

Hoffman AM, Dhupa N, Cimetti L. Airway reactivity measured by barometric whole-body plethysmography in healthy cats. *Am J Vet Res* 1999; 60: 1487-92.

Hoffman AM. Airway physiology and clinical function testing. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2007; 37: 829-43.

Hudlicka O, Komarek J, Wright AJ. The effect of a xanthine derivative, 1-(5'-oxohexyl)-3-methyl-7-propylxanthine (HWA 285), on heart performance and regional blood flow in dogs and rabbits. *Br J Pharmacol* 1981; 72: 723-30.

Humbert M, Menz G, Ying S, Corrigan CJ, Robinson DS, Durham SR, Kay AB. The immunopathology of extrinsic (atopic) and intrinsic (non-atopic) asthma: more similarities than differences. *Immunology Today* 1999; 20: 528-33.

Humbert M, Ying S, Robinson DS. Immunopathology of atopic and nonatopic asthma. In: Lambrecht BN, Hoogsteden HC, Diamant Z, editors. The Immunological Basis of Asthma, New York: Marcel Dekker, Inc.; 2003: 343-65.

Johnson L. Bronchial Disease. In: August J, editor. Consultations in Feline Internal Medicine Vol. 3. Philadelphia: Saunders; 1997: 303-9.

Johnson LR. Respiratory Therapeutics. In: August J, editor. Consultations in Feline Internal Medicine Vol. 4. Philadelphia: Saunders; 2001: 286-8.

Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, Smith S, Lampe F, Josephs L, Symington P, O'Toole S, Myint SH, Tyrrell DA, et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *Br Med J* 1995; 310: 1225-9.

Kadoya-Minegishi M, Park SJ, Sekiguchi M, Nishifuji K, Momoi Y, Iwasaki T. The use of fluorescein as a contrast medium to enhance intradermal skin tests in cats. *Aust Vet J* 2002; 80: 702-3.

Kapl D, Rudolphi KA. Neue pharmakologische Aspekte zum neurologischen Profil von Propentofyllin (Karsivan ad us. vet.). *Tierärztl Prax K* 1998; 26: 317-21.

Kealy J, McAllister H. Allergic Bronchitis. In: Kealy J, McAllister H, editors. Diagnostic radiology and ultrasonography of the dog and cat, St. Louis: Saunders; 2005: 188-90.

Kindler S. Überlegungen zum Einsatz von Propentofyllin bei Atemwegserkrankungen. *Vetimpulse* 1997; 6: 1-2.

Kirschvink N, Marlin D, Delvaux F, Leemans J, Clercx C, Sparkes A, Gustin P. Collection of exhaled breath condensate and analysis of hydrogen peroxide as a potential marker of lower airway inflammation in cats. *Vet J* 2005; 169: 385-96.

Kirschvink N, Leemans J, Delvaux F, Snaps F, Jaspert S, Evrard B, Delattre L, Cambier C, Clercx C, Gustin P. Inhaled fluticasone reduces bronchial responsiveness and airway inflammation in cats with mild chronic bronchitis. *J Feline Med Surg* 2006; 8: 45-54.

Kirschvink N, Leemans J, Delvaux F, Snaps F, Clercx C, Gustin P. Functional, inflammatory and morphological characterisation of a cat model of allergic airway inflammation. *Vet J* 2007a; 174: 541-53.

Kirschvink N, Leemans J, Delvaux F, Snaps F, Clercx C, Gustin P. Non-invasive assessment of airway responsiveness in healthy and allergen-sensitised cats by use of barometric whole body plethysmography. *Vet J* 2007b; 173: 343-52.

Kirschvink N, Kersnak E, Leemans J, Delvaux F, Clercx C, Snaps F, Gustin P. Effects of age and allergen-induced airway inflammation in cats: Radiographic and cytologic correlation. *Vet J* 2007c; 174: 644-51.

Kittner B, Rossner M, Rother M. Clinical trials in dementia with propentofylline. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 826: 307-16.

Kohno Y, Minoguchi K, Oda N, Yokoe T, Yamashita N, Sakane T, Adachi M. Effect of rush immunotherapy on airway inflammation and airway hyperresponsiveness after bronchoprovocation with allergen in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 927-34.

Kroegel C. Definition, Einteilung und begriffliche Abgrenzung des Asthma bronchiale. In: Kroegel C. *Asthma bronchiale – Pathogenetische Grundlagen, Diagnostik, Therapie*, Stuttgart: Thieme; 2002: 2-12

Kurz T, Ober C. The role of environmental tobacco smoke in genetic susceptibility to asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4: 335-9.

Lamb C. The canine and the feline lung. In: Thrall D, editor. *Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology*, St. Louis: Saunders; 2007: 591-607.

Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977; 33: 159-74.

Lee-Fowler TM, Cohn LA, Declue AE, Spinka CM, Reiner CR. Evaluation of subcutaneous versus mucosal (intranasal) allergen-specific rush immunotherapy in experimental feline asthma. *Vet Immunol Immunopathol* 2009; 129: 49-56.

Litster AL, Buchanan JW (2000) Vertebral scale system to measure heart size in radiographs of cats. *J Am Vet Med Assoc* 2000; 216: 210-4.

Liu MC, Dube LM, Lancaster J. Acute and chronic effects of a 5-lipoxygenase inhibitor in asthma: a 6-month randomized multicenter trial. Zileuton Study Group. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 859-71.

Lofdahl CG, Reiss TF, Leff JA, Israel E, Noonan MJ, Finn AF, Seidenberg BC, Capizzi T, Kundu S, Godard P. Randomised, placebo controlled trial of effect of a leukotriene receptor antagonist, montelukast, on tapering inhaled corticosteroids in asthmatic patients. *Br Med J* 1999; 319: 87-90.

Macdonald ES, Norris CR, Berghaus RB, Griffey SM. Clinicopathologic and radiographic features and etiologic agents in cats with histologically confirmed infectious pneumonia: 39 cases (1991-2000). *J Am Vet Med Assoc* 2003; 223: 1142-50.

Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995; 332: 133-8.

McCullough S, Brinson J. Collection and interpretation of respiratory cytology. *Clin Tech Small Anim Pract* 1999; 14: 220-6.

McDougal B. Allergy testing and hyposensitization for three common feline dermatoses. *Mod Vet Pract* 1986; 67: 629-33.

McFadden ER Jr. Methylxanthine therapy and reversible airway obstruction. *Am J Med* 1985; 79: 1-4.

McKiernan BC, Dye JA, Rozanski EA. Tidal breathing flow-volume loops in healthy and bronchitic cats. *J Vet Intern Med* 1993; 7: 388-93.

Medscape Medical News. Aventis Pharma discontinues development of propentofylline. 2000: <http://www.medscape.com/viewarticle/411711>. Zitiert am 02.03.2009.

Mellema M, Gershwin LJ, Norris C. Urinary leukotriene E4 levels in cats with allergic bronchitis (Abstract from the 17th Annual Forum of the ACVIM). *J Vet Int Med* 1999; 13: 259.

Miki S, Miki Y. Differential effects of propentofylline on the production of cytokines by peripheral blood mononuclear cells in vitro. *Clin Ther* 1991; 13: 747-53.

Milavec-Puretic V, Lipozencic J, Zizic V, Milavec D. Correlation among skin

prick test, total and specific IgE UniCAP tests in atopic patients from Zagreb, Croatia. *Acta Dermatovenerol Croat* 2004; 12: 257-60.

Mitchell RW, Cozzi P, Ndukwu IM, Spaethe S, Leff AR, Padrid PA. Differential effects of cyclosporine A after acute antigen challenge in sensitized cats in vivo and ex vivo. *Br J Pharmacol* 1998; 123: 1198-204.

Moise NS, Wiedenkeller D, Yeager AE, Blue JT, Scarlett J. Clinical, radiographic, and bronchial cytologic features of cats with bronchial disease: 65 cases (1980-1986). *J Am Vet Med Assoc* 1989; 194: 1467-73.

Moon M. Thoracic Radiology. In: August J, editor. *Consultations in Feline Internal Medicine Vol. 3*. Philadelphia: Saunders; 1997: 249-58.

Moriello KA, Stepien RL, Henik RA, Wenholz LJ. Pilot study: prevalence of positive aeroallergen reactions in 10 cats with small-airway disease without concurrent skin disease. *Vet Derm* 2007; 18: 94-100.

Moses BL, Spaulding GL. Chronic bronchial disease of the cat. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1985; 15: 929-48.

Mueller RS. Diagnosis and management of feline atopy. *Aust Vet Practit* 1997; 27: 138-42.

Mueller RS, Bettenay SV, Tideman L. Aero-allergens in canine atopic dermatitis in southeastern Australia based on 1000 intradermal skin tests. *Aust Vet J* 2000; 78: 392-9.

Murtaugh RJ. Acute respiratory distress. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1994; 24: 1041-55.

National Asthma Education and Prevention Program (2007) Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma, Bethesda, MD, USA. <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.pdf>. Zitiert am 24.02.2009.

Nicod LP. Overview of the pulmonary immune response. In: Lambrecht BN, Hoogsteden HC, Diamant Z, editors. *The Immunological Basis of Asthma*, New York: Marcel Dekker, Inc.; 2003: 1-17.

Nisar N, Guleria R, Kumar S, Chand Chawla T, Ranjan Biswas N. Mycoplasma pneumoniae and its role in asthma. *Postgrad Med J* 2007; 83: 100-4.

Norris CR, Gershwin LJ, Schelegle ES, Hyde DM. Experimental model of asthma in cats sensitized to house dust mite or Bermuda grass allergen. *Am J Resp Crit Care* 2001; 163: A602.

Norris Reinero CR, Decile KC, Berghaus RD, Williams KJ, Leutenegger CM, Walby WF, Schelegle ES, Hyde DM, Gershwin LJ. An experimental model of allergic asthma in cats sensitized to house dust mite or bermuda grass allergen. *Int Arch Allergy Immunol* 2004; 135: 117-31.

Numagami Y, Marro PJ, Mishra OP, Delivoria-Papadopoulos M. Effect of propentofylline on free radical generation during cerebral hypoxia in the newborn piglet. *Neuroscience* 1998; 84: 1127-33.

Olsen OT, Larsen KR, Jacobsan L, Svendsen UG. A 1-year, placebo-controlled, double-blind house-dust-mite immunotherapy study in asthmatic adults. *Allergy* 1997; 52: 853-9.

Padrid PA, Feldman BF, Funk K, Samitz EM, Reil D, Cross CE. Cytologic, microbiologic, and biochemical analysis of bronchoalveolar lavage fluid obtained from 24 healthy cats. *Am J Vet Res* 1991; 52: 1300-7.

Padrid PA, Mitchell RW, Ndukwu IM, Spaethe S, Shiue P, Cozzi P, Leff AR, Shiou P. Cyproheptadine-induced attenuation of type-I immediate-hypersensitivity reactions of airway smooth muscle from immune-sensitized cats. *Am J Vet Res* 1995; 56: 109-15.

Padrid PA, Cozzi P, Leff AR. Cyclosporine A inhibits airway reactivity and remodeling after chronic antigen challenge in cats. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1812-8.

Padrid PA, Qin Y, Wells TN, Solway J, Camoretti-Mercado B. Sequence and structural analysis of feline interleukin-5 cDNA. *Am J Vet Res* 1998; 59: 1263-9.

Padrid P. Feline asthma. Diagnosis and treatment. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2000a; 30: 1279-93.

Padrid P. CVT Update: Feline Asthma. In: Bonagura J, editor. Kirk's Current Veterinary Therapy XIII Small Animal Practice. St. Louis: Saunders; 2000b: 805-9.

Padrid P. Inhaled Drugs for feline Asthma. In: Proceedings of 26th Congress of the World Small Animal Veterinary Association; Vancouver, British Columbia, Canada 2001; 63-4.

Park R. The diaphragm. In: Thrall D, editor. Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology, St. Louis: Saunders; 2007: 525-40.

Parkinson FE, Paterson AR, Young JD, Cass CE. Inhibitory effects of propentofylline on [3H]adenosine influx. A study of three nucleoside transport systems. *Biochem Pharmacol* 1993; 46: 891-6.

Persson CG. Overview of effects of theophylline. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 780-7.

Plumb DC. Aminophylline Theophylline. *Veterinary Drug Handbook*, Ames: Blackwell Publishing Professional, 2005: 23-4

Prost C. P-45 Treatment of allergic feline asthma with allergen avoidance and specific immunotherapy: 20 cats. Abstract of the 5th World Congress of Veterinary Dermatology, Vienna, Austria, August 2004. *Vet Derm* 2004; 15 Suppl. 1: 37.

Randolph JF, Moise NS, Scarlett JM, Shin SJ, Blue JT, Bookbinder PR. Prevalence of mycoplasmal and ureaplasma recovery from tracheobronchial lavages and prevalence of mycoplasmal recovery from pharyngeal swab specimens in dogs with or without pulmonary disease. *Am J Vet Res* 1993a; 54: 387-91.

Randolph JF, Moise NS, Scarlett JM, Shin SJ, Blue JT, Corbett JR. Prevalence of mycoplasmal and ureaplasma recovery from tracheobronchial lavages and of mycoplasmal recovery from pharyngeal swab specimens in cats with or without pulmonary disease. *Am J Vet Res* 1993b; 54: 897-900.

Reed MT, Kelly HW. Sympathomimetics for acute severe asthma: should only beta 2-selective agonists be used? *DICP* 1990; 24: 868-73.

Reedy L. Results of allergy testing and hyposensitization in selected feline skin diseases. *J Am Anim Hosp Assoc* 1982; 18: 618-22.

Reedy L, Miller W Jr., Willemse A. Allergic skin diseases of dogs and cats, Philadelphia: Saunders, 1997.

Reinero CR, Decile KC, Byerly JR, Berghaus LJ, Walby WF, Hyde DM, Schelegle ES, Gershwin LJ. Effects of drug treatment on inflammation and hyperreactivity of airways and on immune variables in cats with experimentally induced asthma. *Am J Vet Res* 2005; 66: 1121-7.

Reinero CR, Byerly JR, Berghaus RD, Berghaus LJ, Schelegle ES, Hyde DM, Gershwin LJ. Rush immunotherapy in an experimental model of feline allergic asthma. *Vet Immunol Immunopathol* 2006; 110: 141-53.

Reinero CR, Cohn LA, Delgado C, Spinka CM, Schooley EK, DeClue AE. Adjuvanted rush immunotherapy using CpG oligodeoxynucleotides in experimental feline allergic asthma. *Vet Immunol Immunopathol* 2008; 121: 241-50.

Reynolds HY, Chrétien J. Respiratory tract fluids: Analysis of content and contemporary use in understanding lung diseases. *Disease-a-Month* 1984; 30: 1-103.

Ribeiro VM, Lima WS. Larval production of cats infected and re-infected with *Aelurostrongylus abstrusus* (Nematoda : Protostrongylidae). *Rev Med Vet* 2001; 152: 815-29.

Robert Koch-Institut (Hrsg) 2006. Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Robert Koch-Institut, Berlin. [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de), zitiert am 02.02.2009

Rodrigo G, Rodrigo C, Burschtin O. Efficacy of magnesium sulfate in acute adult asthma: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Emerg Med* 2000; 18: 216-21.

Rozanski EA, Bach JF, Shaw SP. Advances in respiratory therapy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2007; 37: 963-74.

Scaramuzzi RJ, Baker DJ. Possible therapeutic benefits of adenosine-potentiating

drugs in reducing age-related degenerative disease in dogs and cats. *J Vet Pharmacol Ther* 2003; 26: 327-35.

Schleifer SG, Willemse T. Evaluation of skin test reactivity to environmental allergens in healthy cats and cats with atopic dermatitis. *Am J Vet Res* 2003; 64: 773-8.

Scott DW, Miller WH, Griffin CE. *Muller and Kirk's Small Animal Dermatology*, Philadelphia: Saunders, 2000.

Seiffge D, Katsuyoshi Nagata L. Effects of propentofylline on the micromechanical properties of red blood cells. *Drug Development Research* 1985; 5: 147-55.

Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ, Barker DJ, Heyes CB, Shiell AW, Goudiaby A. Measles and atopy in Guinea-Bissau. *Lancet* 1996; 347: 1792-6.

Smith H. Asthma, inflammation, eosinophils and bronchial hyperresponsiveness. *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 187-97.

Sparkes AH, Mardell EJ, Deaton C, Kirschvink N, Marlin D. Exhaled breath condensate (EBC) collection in cats--description of a non-invasive technique to investigate airway disease. *J Feline Med Surg* 2004; 6: 335-8.

Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TA, Cogswell JJ. Exposure to house-dust mite allergen (Der p I) and the development of asthma in childhood. A prospective study. *N Engl J Med* 1990; 323: 502-7.

Sporik R, Ingram JM, Price W, Sussman JH, Honsinger RW, Platts-Mills TA. Association of asthma with serum IgE and skin test reactivity to allergens among children living at high altitude. Tickling the dragon's breath. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1388-92.

Sullivan P, Bekir S, Jaffar Z, Page C, Jeffery P, Costello J. Anti-inflammatory effects of low-dose oral theophylline in atopic asthma. *Lancet* 1994; 343: 1006-8.

Suter P, Lord P. Methods in radiographic diagnosis. In: Suter P, editor. *Thoracic Radiography: A Text Atlas of Thoracic Diseases of the Dog and Cat*. Wettswill, Switzerland: PF Suter; 1984: 77-126.

Taglinger K, Helps CR, Day MJ, Foster AP. Measurement of serum immunoglobulin E (IgE) specific for house dust mite antigens in normal cats and cats with allergic skin disease. *Vet Immunol Immunopathol* 2005; 105: 85-93.

Tamaoki J, Chiyotani A, Tagaya E, Araake M, Nagai A. Airway hyper-responsiveness to neurokinin A and bradykinin following *Mycoplasma pneumoniae* infection associated with reduced epithelial neutral endopeptidase. *Microbiology* 1998; 144: 2481-6.

Taubert A, Pantchev N, Vrhovec MG, Bauer C, Hermosilla C. Lungworm infections (*Angiostrongylus vasorum*, *Crenosoma vulpis*, *Aelurostrongylus abstrusus*) in dogs and cats in Germany and Denmark in 2003-2007. *Vet Parasitol* 2009; 159: 175-80.

Traversa D, Guglielmini C. Feline aelurostrongylosis and canine angiostrongylosis: a challenging diagnosis for two emerging verminous pneumonia infections. *Vet Parasitol*. 2008; 157: 163-74.

Van den Berge M, Hylkema MN, Versluis M, Postma DS. Role of adenosine receptors in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease: recent developments. *Drugs in R&D* 2007; 8: 13-23.

Walker SM, Pajno GB, Lima MT, Wilson DR, Durham SR. Grass pollen immunotherapy for seasonal rhinitis and asthma: a randomized, controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 87-93.

Wang Z, Li W. Relationship between serum specific IgE and allergen skin test in allergic patients of Wuhan area. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2005; 25: 223-4.

Ware WA. Diagnostic tests for the cardiovascular system. In: Nelson RW, Couto CG, editors. *Small Animal Internal Medicine*, St. Louis: Mosby; 2003: 12-50.

Weller PF. The immunobiology of eosinophils. *N Engl J Med* 1991; 324: 1110-8.

West JB. Mechanics of breathing. In: West JB, editor. *Respiratory Physiology*, Baltimore, MA, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005a. 93-120.

West JB. Tests of pulmonary function. In: West JB, editor. *Respiratory*

---

Physiology, Baltimore, MA, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005b: 153-66.

Willemse T, Vroom MW, Mol JA, Rijnberk A. Changes in plasma cortisol, corticotropin, and alpha-melanocyte-stimulating hormone concentrations in cats before and after physical restraint and intradermal testing. *Am J Vet Res* 1993; 54: 69-72.

Wills-Karp M. Immunologic basis of antigen-induced airway hyperresponsiveness. *Annu Rev Immunol* 1999; 17: 255-81.

Wyse CA, Preston T, Yam PS, Sutton DG, Christley RM, Hotchkiss JW, Mills CA, Glidle A, Cumming DR, Cooper JM, Love S. Current and future uses of breath analysis as a diagnostic tool. *Vet Rec* 2004; 154: 353-60.

Zhang Y, Fredholm BB. Propentofylline enhancement of the actions of adenosine on neutrophil leukocytes. *Biochem Pharmacol* 1994; 48: 2025-32.

Zhang Y, Raud J, Hedqvist P, Fredholm BB. Propentofylline inhibits polymorphonuclear leukocyte recruitment in vivo by a mechanism involving adenosine A2A receptors. *Eur J Pharmacol* 1996; 313: 237-42.

## X ANHANG

### DANKSAGUNG

Sehr herzlich möchte ich mich bei Prof. Dr. Katrin Hartmann für die Bereitstellung dieses interessanten Themas bedanken. Danke auch dafür, dass sie für mich „irgendwie“ immer eine Möglichkeit zur Finanzierung einer Stelle gefunden hat, ohne die die Durchführung dieser Dissertation für mich nicht möglich gewesen wäre.

Mein besonderer Dank gilt Dr. Bianka Schulz und Prof. Dr. Ralf Müller, die mich in meinem Vorhaben betreut haben und immer Zeit für mich fanden, auch wenn sie eigentlich keine hatten, und mich in allen Abschnitten dieser Dissertation theoretisch und praktisch unermüdlich unterstützt haben. Danke für die Aufmunterung und Motivation auch nach den diversen Rückschlägen und für den fortwährenden Glauben an dieses Projekt.

So viele Menschen haben mir bei all den aufwendigen Untersuchungen geholfen. Insbesondere danke ich ...

- ... Prof. Dr. Johannes Hirschberger und Isabella Zenker für die Auswertung der zytologischen Präparate,
- ... Dr. Silke Hecht für die kompetente Beurteilung der Röntgenbilder und ihre Hilfestellung bei den Publikationen,
- ... Dr. Christiane Werckenthin und ihrem Team für die Durchführung der bakteriologischen Untersuchungen,
- ... Dr. Carola Sauter-Louis für die ausdauernde Beantwortung meiner Fragen zur Erstellung der Statistik, im persönlichen Gespräch und in Form meiner „Statistik-SOS-E-Mails“,
- ... Dr. Gerhard Loesenbeck, Dr. Regina Wagner und der Firma Laboklin für die Durchführung der Serum-IgE-Tests und die geduldige Beantwortung meiner Fragen dazu,
- ... Dr. Ulrich von Weidenbach und Dr. Hedi Görg von der Firma Intervet für die finanzielle Unterstützung der Therapiestudie,

- ... dem Kardiologie-Team der Medizinischen Kleintierklinik, besonders Markus Killich, Tobias Wagner, Verena Butz, Sonja Schiller, Lisa Keller und Ana Javornik, für die flexible und unkomplizierte Durchführung der Herzultraschalluntersuchungen,
- ... Irina Honig und allen meinen Mitdoktoranden und -interns, den Residents und Oberärzten der Medizinischen Kleintierklinik, die mir bei der Durchführung der Bronchoalveolären Lavages geholfen haben und mit mir die Anästhesien durchgestanden haben,
- ... den Mitarbeiterinnen im Labor, den Tierarzhelfern und den Azubis der Medizinischen Kleintierklinik für die gute Zusammenarbeit,
- ... Steffi Rau, Jenny Hochgesang, Vroni Botsch, Lu Pentsch, Susanne Ritz, Silja Laberke und Anja Hartmann für die moralische Unterstützung, Motivation, Freundschaft und Hilfe in allen Lebenslagen in den diversen Abschnitten dieser Arbeit. Danke Mädels, ohne euch hätte ich in dieser ganzen Zeit nicht halb so viel Spaß gehabt!

Ganz besonders danke ich auch meinen Eltern und meinem Bruder Matthias für den großen Rückhalt, den ich bei allen Entscheidungen immer bei ihnen gefunden habe (sorry, Mama, dass es keine „homöopathische“ Doktorarbeit wurde ☺).

Auch wenn es vielleicht albern klingt, möchte ich meinem Hund „Chaplin“ danken, durch den ich diesen Beruf wahrscheinlich überhaupt erst ergriffen habe, der mir fast 15 Jahre lang, während Schule, Studium, Beruf und Doktorarbeit, ein treuer Begleiter war und in den letzten Jahren für mich immer neue medizinische Herausforderungen parat hatte. Leider hat er mich genau in der Endphase dieser Dissertation für immer verlassen. Vieles an dieser Arbeit verknüpfte ich mit ihm – und das nicht nur, weil er immer angenehm meine Füße wärmend unter dem Schreibtisch gelegen hat, wenn ich daran geschrieben habe.

Von ganzem Herzen möchte ich meinem Mann Tobi für die ausdauernde große Liebe und Geduld danken, die er während der gesamten Zeit für mich aufgebracht hat, auch wenn es manchmal sicher nicht leicht mit mir war. Jetzt kannst du endlich „Dr. Stursberg“ auf unser Türschild schreiben.