

Retrospektiver Vergleich von Katzen mit felinem Asthma und  
chronischer Bronchitis

von Maïke Susanna Grotheer

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

Retrospektiver Vergleich von Katzen mit felinem Asthma und  
chronischer Bronchitis

von Maïke Susanna Grotheer

aus München

München 2020

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

Lehrstuhl für Innere Medizin der Kleintiere

Arbeit angefertigt unter der Leitung von:

Priv.-Doz. Dr. Bianka Schulz

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

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

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Bianka Schulz

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Kaspar Matiasek

Tag der Promotion: 08. Februar 2020

*Meiner Familie*

## **INHALTSVERZEICHNIS**

<b>I.</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
<b>II.</b>	<b>LITERATURÜBERSICHT .....</b>	<b>2</b>
<b>III.</b>	<b>PUBLIKATION .....</b>	<b>39</b>
<b>IV.</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>47</b>
<b>V.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>56</b>
<b>VI.</b>	<b>SUMMARY.....</b>	<b>57</b>
<b>VII.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>58</b>
<b>IX.</b>	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>63</b>

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

BAL	Bronchoalveolarlavage
BALF	Bronchoalveolarlavage Flüssigkeit
CB	chronische Bronchitis
CT	Computertomografie
evtl.	eventuell
FA	felines Asthma
ggf.	gegebenenfalls
p	p-Wert
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
spp.	Spezies pluralis
v. a.	vor allem
z. B.	zum Beispiel

## I. EINLEITUNG

Felines Asthma (FA) und chronische Bronchitis (CB) gehören zu den häufigsten chronischen Bronchialerkrankungen der Katze. Obwohl sich die Krankheiten in Ätiologie und Pathogenese unterscheiden, werden sie oft unter dem Überbegriff „feline chronische Bronchialerkrankungen“ zusammengefasst. Es wird vermutet, dass ungefähr 1 % der Katzenpopulation von diesem Krankheitskomplex betroffen ist (ALLERTON et al., 2013).

Während FA auch als Modell für humanes Asthma bei der Katze bereits umfassend untersucht wurde, ist die Datenlage zur CB der Katze bisher von sehr geringem Umfang.

Die Unterscheidung der beiden chronischen Bronchialerkrankungen erfolgt bislang hauptsächlich anhand des zytologischen Bildes der Entzündungszellen, in der Bronchoalveolarlavage (BAL) (BALLAUF, 2005). FA ist durch eine eosinophile Entzündung der Atemwege gekennzeichnet, wohingegen bei der CB eine sterile neutrophile Entzündung vorliegt.

Bei dem FA gilt eine allergische Hypersensitivitätsreaktion vom Typ I als Ursache. Die Ätiologie der feline CB ist in der Veterinärmedizin noch weitgehend ungeklärt.

Zur Diagnosestellung und genauen Klassifizierung einer chronischen Bronchialerkrankung ist eine Lungenspülprobe mit gegebenenfalls bronchoskopischer Untersuchung in Vollnarkose notwendig. Da diese Untersuchung mit einem Risiko für Komplikationen einhergeht (JOHNSON und DRAZENOVICH, 2007; HOOI et al., 2018), wird in der vorliegenden Studie untersucht, ob auch nicht invasiv gewonnene Untersuchungsparameter eine Differenzierung zwischen beiden Krankheitsbildern ermöglichen.

Ziel der Dissertation war der retrospektive Vergleich von Katzen mit FA und CB.

Der Schwerpunkt dieser Studie lag in der Untersuchung möglicher Unterschiede, prädisponierender Faktoren und klinischen Symptomen. Hierfür wurden alle vorliegenden Informationen bezüglich Alter, Geschlecht, Rasse, klinischer Untersuchung sowie Befunde von Laboruntersuchungen und bildgebenden Verfahren bei betroffenen Katzen ausgewertet und verglichen.

## II. LITERATURÜBERSICHT

Tierärztliche Praxis Ausgabe K 2019; 47(03): 175-187

DOI: 10.1055/a-0917-6245

Übersichtsartikel

Felines Asthma und chronische Bronchitis – Übersicht zu Diagnostik und Therapie

<https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/a-0917-6245>

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

Felines Asthma und chronische Bronchitis – Übersicht zu Diagnostik und Therapie

Feline asthma and chronic bronchitis – an overview of diagnostics and therapy

Autoren: Maike Grotheer, Bianka Schulz

Institut: Medizinische Kleintierklinik, Ludwig-Maximilians-Universität München

Schlüsselwörter: Respirationstrakt, chronische Bronchialerkrankung, Husten, Dyspnoe

Key words: Respiratory tract, chronic bronchial disease, cough, dyspnoea

### ZUSAMMENFASSUNG

Felines Asthma und feline chronische Bronchitis gelten als die häufigsten chronischen Erkrankungen der unteren Atemwege bei Katzen und werden oft als chronische Bronchialerkrankungen zusammengefasst. Beim felines Asthma wird ursächlich eine Hypersensitivitätsreaktion Typ I vermutet, bei der chronischen Bronchitis ist die Ätiologie noch weitgehend unbekannt. Betroffene Katzen können Husten, Dyspnoe und Atemgeräusche zeigen. Beide Krankheitsbilder werden zurzeit anhand des zytologischen Zellbildes einer durch Bronchoalveolarlavage gewonnenen Probe definiert und können sich in Ursache, Behandlung und klinischem Verlauf unterscheiden. Die Diagnosestellung beinhaltet den Ausschluss

anderer Grunderkrankungen in Kombination mit dem Nachweis einer nicht infektiösen, eosinophilen oder neutrophilen Entzündung der Atemwege. Neben der etablierten Therapie mit oral oder inhalativ applizierten Glukokortikoiden und Bronchodilatoren werden in dem Artikel auch neuere therapeutische und diagnostische Ansätze vorgestellt.

## ABSTRACT

Feline asthma and feline chronic bronchitis are considered the most common chronic lower respiratory diseases in cats and are frequently referred to by the term chronic bronchial diseases. In feline asthma, a hypersensitivity reaction type I is suspected. For chronic bronchitis, the aetiology remains largely unknown. Affected cats may suffer from coughing, dyspnoea, and increased respiratory sounds. Both conditions are currently defined by the cytological cell pattern in the bronchoalveolar lavage and may differ in aetiology, treatment, and clinical course. For diagnosis, other underlying conditions must be ruled out, in combination with the evidence for non-bacterial, eosinophilic or neutrophilic airway inflammation. In addition to the established therapy with oral or inhaled glucocorticoids and bronchodilators, the article also presents newer therapeutic and diagnostic options.

## Einleitung

Felines Asthma (FA) gilt als eine allergische Hypersensitivitätsreaktion Typ I, die durch eine eosinophile Entzündung, Übererregbarkeit der Bronchien, reversible Atemwegsobstruktion, erhöhte Schleimproduktion, Bronchialwandödem und Hypertrophie der glatten Muskulatur charakterisiert ist [1]. Die Kennzeichen einer chronischen Bronchitis (CB) sind eine neutrophile Entzündung der Atemwege mit lokaler Ödembildung, Hypertrophie der Schleimhaut und der Becherzellen, sowie eine erhöhte Schleimproduktion [2]. Die Ätiologie der feline CB ist in der Veterinärmedizin noch weitgehend ungeklärt. Beide Krankheitsbilder werden oft unter dem Überbegriff „feline chronische Bronchialerkrankungen“ zusammengefasst. Ungefähr 1 % der Katzenpopulation ist von diesen Erkrankungen betroffen [2][3][4]. Während das Krankheitsbild des FA auch durch Etablierung experimenteller allergeninduzierter Modelle am Tier in den letzten Jahren hinsichtlich Ätiologie, diagnostischer Parameter und Therapiemöglichkeiten weitergehend erforscht wurde, ist die CB der Katze bisher kaum untersucht.

## Ätiologie und Pathophysiologie

Ätiologisch werden für FA Reaktionen auf nicht pathogene Umweltallergene postuliert. Als mögliche Allergene und Auslöser wurden Zigarettenrauch, Milben, Duftsprays, Schimmelpilze, Pollen und Gräser genannt [5][6]. In einer experimentellen Studie ließ sich durch Sensibilisierung der Katzen mit Bermudagrass oder Hausstaubmilben ein asthmatischer Zustand bei zuvor klinisch gesunden Tieren auslösen [7].

Allergene führen zu einer Aktivierung der allergischen Kaskade. Ein Aeroallergen wird von dendritischen Zellen erkannt, in tributäre Lymphknoten transportiert und über MHC II vom CD4+-Rezeptor naiver T-Helfer-Zellen gebunden. Dadurch kommt es zur Freisetzung von Lymphokinen (Interleukin [IL] 4, IL-5 und IL-13) und zu einer TH2-medierten Immunantwort. IL-4 stimuliert die Differenzierung von B-Zellen in Plasmazellen. Diese sind in der Lage, spezifische Antikörper (Immunglobulin E) zu bilden. Bei erneutem Kontakt mit einem Allergen bewirkt die Degranulation von Mastzellen eine Eskalation der Entzündungskaskade. Mastzellen setzen bei Aktivierung Leukotriene, Histamine und IL-5 frei. Leukotriene und Histamine sorgen für eine erhöhte Gefäßpermeabilität, eine Einwanderung von Immunzellen und eine Kontraktion der glatten Bronchialmuskulatur. IL-5 steigert Wachstum und Differenzierung eosinophiler Granulozyten [8][9].

Diese immunologischen Reaktionen führen langfristig zu einer Verdickung der Atemwegsepithelien, zu Metaplasien und Schleimhautschädigungen und dadurch zur Reduktion der mukoziliären Clearance. Durch verminderte Gefäßpermeabilität und Infiltration von Entzündungszellen entstehen Schleimhautödeme, und die Hypertrophie der Becherzellen steigert die Schleimproduktion. Es kommt zu einer Obstruktion der Bronchien, zu einer Ventilfunktion und damit zum sog. Air Trapping, da die Luft bei der Expiration nicht mehr entweichen kann. Durch die allergiebedingte Kontraktion der glatten Muskulatur hypertrophiert die Tunica muscularis der Schleimhaut und es können lebensbedrohliche Bronchospasmen ausgelöst werden [9].

Die Ätiologie der felines CB ist bisher ungeklärt. Charakteristisch ist eine chronische neutrophile Entzündung der unteren Atemwege. Vorausgegangene

respiratorische Infektionen, die zu einer dauerhaften Schädigung der Schleimhaut führen, werden als Auslöser bei Katze und Mensch diskutiert [10][11][12]. Die histopathologischen Veränderungen in Form einer Schädigung des Flimmerepithels aufgrund chronischer Entzündungsvorgänge und eine gesteigerte Schleimproduktion ähneln denen des FA. Durch die Hyperinflation und die permanenten Strukturveränderungen der Atemwege kann es bei beiden Krankheitsbildern sekundär zu Bronchiektasien, Fibrosen und Emphysemen kommen [13].

### Risikofaktoren

Katzen mit FA scheinen im Durchschnitt jünger als Patienten mit CB zu sein. In einer Studie wurde gezeigt, dass gesunde junge Katzen im Vergleich zu älteren Tieren eine stärkere Reaktion der Atemwege auf Triggersubstanzen zeigen [14]. In manchen Studien waren Siamkatzen häufiger von Bronchialerkrankungen betroffen als andere Rassen [15][16][17]. In der Humanmedizin wurden für beide Krankheitsbilder Rauchen und Adipositas als Risikofaktoren beschrieben [18][19]. Beim humanen Asthma ließen sich außerdem genetische Faktoren nachweisen [20]. Nach neuesten Erkenntnissen gibt es Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Luftverschmutzung und der Inzidenz von respiratorischen Erkrankungen bei der Katze [21].

### Klinische Symptomatik

Als Leitsymptome treten bei beiden Erkrankungen sind Husten, Atemgeräusche und Dyspnoe [3] auf und damit eher unspezifische klinische Symptome. Viele Besitzer fehlinterpretieren das typische keuchende Hustengeräusch als Würgen. Daher sollten chronische Bronchialerkrankungen auch bei diesem Vorbericht differenzialdiagnostisch in Erwägung gezogen werden. Die Katzen können sich sowohl mit milden chronischen Symptomen als auch mit Zyanose und akuter Atemnot mit Maulatmung (sog. Status asthmaticus) präsentieren [15][16][22]. In der klinischen Untersuchung sollte neben der erhöhten Atemfrequenz ein besonderes Augenmerk auf die häufig verstärkte Atemarbeit gelegt werden [2]. Der Stress für den Patienten durch den Besuch in der Tierarztpraxis und den damit verbundenen Transport kann seinen Zustand noch verschlechtern. Weitere Symptome wie Leistungsinsuffizienz sind bei der Katze oftmals schwer zu

evaluieren. In einer Studie wurde Nasenausfluss im Zusammenhang mit allergischem, experimentell induziertem Asthma beschrieben [23].

Die Auskultation der Atemwege kann einen unauffälligen Befund ergeben, viele Katzen zeigen jedoch bronchiale Atemgeräusche/Giemen oder eine erschwerte Expiration [12].

Teilweise wird ein Unterschied in der klinischen Ausprägung von FA und CB dargestellt. So definiert Padrid [3] die CB als Erkrankung mit täglich auftretendem Husten, während er die klinische Symptomatik der FA als spontane, teils selbstlimitierende Dyspnoeepisoden aufgrund von Bronchokonstriktion charakterisiert.

#### Diagnostische Abklärung

Die Diagnose chronisch entzündlicher Bronchialerkrankungen bei der Katze erfolgt anhand des Vorberichts mit, der oben beschriebenen Symptomatik, klinischer und hämatologischer Untersuchung, bildgebender Verfahren sowie zytologischer und bakteriologischer Analyse einer Bronchialspülprobe, ggf. unterstützt durch Befunde einer Lungenfunktionsmessung. Im Gegensatz zur Humanmedizin existiert jedoch kein festgelegter Goldstandard für die diagnostische Abklärung [23][24].

#### Labordiagnostik

Blutbild und klinisch-chemische Blutuntersuchung. Das Blutbild weist verschiedenen Studien zufolge bei 17–46 % der Katzen mit FA eine erhöhte Zahl eosinophiler Granulozyten auf [15][16] [17][22]. Alle chronischen Lungenerkrankungen können einen sekundären Anstieg der Erythrozytenzellzahl zur Folge haben, woraus ggf. ein erhöhter Hämatokrit resultiert [25]. Zudem wurden bei Katzen mit FA eine Hyperglobulinämie, wahrscheinlich aufgrund einer gesteigerten Immunantwort, und eine Hyperproteinämie beschrieben [15][16][26]. Angaben zu hämatologischen Veränderungen bei CB fehlen bislang in der Literatur.

## Biomarker

Biomarker spielen bisher nur im experimentellen Bereich der Asthmadagnostik eine Rolle. Cysteinyl-Leukotriene, die bei Menschen mit Asthmageschichten als Metaboliten auftreten können und deren Konzentration zur Diagnostik und Therapiekontrolle herangezogen wird, wurden im Urin von Katzen mit experimentell induziertem Asthma untersucht. Ein diagnostischer Nutzen zeigte sich dabei nicht [27]. In einem Versuchsmodell wurden bei Katzen mit induziertem FA signifikant höhere Endothelin-1-Konzentrationen in der Flüssigkeit einer bronchoalveolären Lavage (BALF) nachgewiesen als bei gesunden Tieren [28]. In experimentellen Studien konnten bei Katzen mit induziertem FA allergenspezifische IgE-, IgA- und IgG-Antikörper im Plasma oder der BALF nachgewiesen werden [7][29]. Ein weiterer neuer und vielversprechender Biomarker ist Wasserstoffperoxid, dessen Konzentration in der ausgeatmeten Luft gemessen wird. Dieser Marker kann auf oxidative Schäden hinweisen und seine Konzentration korrelierte auch mit dem Anteil der eosinophilen Granulozyten in der BALF [30]. Die untersuchten Biomarker können die Diagnostik ergänzen, eignen sich jedoch nicht zur Differenzierung von FA und CB. IL-4, Interferon- $\gamma$ , Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) und Stickstoffmonoxid erwiesen sich in einer Studie als ungeeignete Biomarker [31].

## Kotuntersuchung

Differenzialdiagnostisch muss vor allem bei Freiläuferkatzen mit respiratorischer Symptomatik eine Lungenwurminfektion ausgeschlossen werden. Das Baermann-Wetzel-Verfahren ist die Methode der Wahl zum Nachweis von *Aelurostrongylus abstrusus*, dem wichtigsten Lungenwurm bei Katzen in Deutschland. Da jedoch nur die Larve im Stadium 1 nachgewiesen werden kann und diese nur intermittierend über den Kot ausgeschieden wird, ist nur ein positiver Befund beweisend. Zur Steigerung der Sensitivität sollte grundsätzlich eine Sammelkotprobe von mindestens 3 Tagen untersucht werden [32]. Eine Flotation zum Nachweis anderer Lungenparasiten (z. B. *Capillaria aerophila*) wird ebenfalls empfohlen [33].

## Bildgebende Diagnostik

Röntgen Die Diagnostik sollte Röntgenaufnahmen des Thorax in mindestens 2 Ebenen umfassen. Sowohl Katzen mit FA als auch mit CB zeigen häufig eine verstärkt bronchiale oder bronchointerstitielle Lungenzeichnung (Abb. 1). Die Bildung von atelektatischen Bereichen durch mit Sekret verstopfte Bronchien/Bronchioli kann die Diagnostik erschweren und in manchen Fällen ein untypisches alveoläres Muster erzeugen [3][25]. Ein überblähtes erweitertes Lungenfeld mit abgeflachtem Zwerchfell und Air Trapping wurden ebenfalls als typische radiologische Veränderungen für FA beschrieben [10]. Bei Patienten mit Dyspnoe kann aufgrund der Aerophagie zusätzlich Gas im Magen sichtbar sein [16]. Bei bis zu 10 % der Katzen mit chronischen Bronchialerkrankungen wurde ein Kollaps bzw. eine Verdichtung des rechten mittleren Lungenlappens beschrieben [3][17][26][34]. In einer anderen Studie waren dagegen bei 23 % der Katzen mit chronischen Bronchialerkrankungen keine röntgenologischen Auffälligkeiten der Lunge feststellbar [17].



Abb. 1 Röntgenaufnahme des Thorax (laterolateraler Strahlengang, rechts anliegend) einer Katze mit chronischer Bronchialerkrankung: bronchointerstitielles Lungenmuster. © B. Schulz

Fig. 1 Thoracic radiograph (laterolateral, rightsided) in a cat with chronic bronchial disease: bronchointerstitial lung pattern. © B. Schulz.

Die Stärke der klinischen Symptome scheint bei natürlich erkrankten Katzen nach bisherigen Erkenntnissen nicht mit dem Ausmaß röntgenologischer Veränderungen zu korrelieren [17]. Dagegen wurde bei Katzen mit experimentell induziertem FA eine positive Korrelation zwischen den radiologischen Veränderungen und dem Anteil der Entzündungszellen in der BALF festgestellt [35]. Neben altersbedingten radiologischen Veränderungen kann ein zuvor erfolgter Allergenkontakt den radiologischen Score im Versuchstiermodell ebenfalls erhöhen [36]. Bei der Beurteilung der Röntgenbilder hat außerdem die Erfahrung des befundenden Tierarztes einen großen Einfluss auf die Einschätzung des Schweregrads der Veränderungen [34]. Differenzialdiagnostisch können auch infektiöse Ursachen, ein beginnendes oder regressives Lungenödem und Neoplasien weichteildichte verdickte Bronchialwände verursachen [37].

**Computertomografie** Eine computertomografische Untersuchung der Lunge ist dem herkömmlichen Röntgen bei der Diagnostik von Bronchialerkrankungen und ihrer Abgrenzung von anderen Krankheitsbildern (z. B. Neoplasie, interstitielle Lungenerkrankungen) in Sensitivität und Spezifität überlegen [38]. Auswertbare Aufnahmen ergaben sich sogar bei wachen, nicht narkotisierten Katzen [39]. Die häufigsten Befunde bei FA sind eine verdickte Bronchialwand, Bronchiektasien und eine erhöhte Dichte des Lungenparenchyms [40][41][42]. CT-Untersuchungen ermöglichen jedoch keine eindeutige Differenzierung zwischen verschiedenen Erkrankungen der Bronchien [39]. Aufgrund des Narkoserisikos sollte eine Untersuchung in Narkose mit Atemstillstand dennoch nur nach sorgfältiger Abwägung erfolgen.

### Bronchoskopie

Eine Bronchoskopie ist zur Diagnosestellung von FA oder CB, im Gegensatz zur BAL, nicht zwingend erforderlich. Grundsätzlich sollte eine endoskopische Abklärung in Narkose nur bei einem stabilen Patienten erfolgen und nur in Fällen, in denen eine Begutachtung der Atemwege sinnvoll erscheint [43]. Vor allem bei Patienten, die auf die symptomatische Behandlung nicht ansprechen, sowie bei untypischen Fällen sollte eine Bronchoskopie in Erwägung gezogen werden. Indiziert ist sie, um eine Probe aus einem bestimmten, röntgenologisch auffälligen Bronchus zu gewinnen und/oder einen Bronchialkollaps oder andere obstruktive Veränderungen (z. B. Fremdkörper, obstruktive Neoplasie) auszuschließen.

Vielfach ergeben sich unspezifische Befunde. So wurden Rötung, Schleimpfropfen, Ödeme und ein verminderter Bronchialdurchmesser bei Katzen mit FA beschrieben, doch können diese Veränderungen auch bei Bronchitis anderer Ursache oder anderen Atemwegserkrankungen auftreten [9].

Als Bronchoskop eignet sich ein flexibles pädiatrisches oder ein speziell für die Katze konzipiertes Bronchoskop mit einem Außendurchmesser unter 5,0 mm [44]. Aufgrund des geringen Durchmessers der Atemwege und der Neigung zum Laryngospasmus kann die Endoskopie bei Katzen mit Komplikationen behaftet sein [43]. Um das Risiko für den Patienten einzuschätzen, sollten einige spezielle Aspekte berücksichtigt werden. Bei Katzen kann das Bronchoskop das Tracheallumen vollständig verschließen, wodurch Hypoxie und Hyperkapnie entstehen. Bronchoskopie und BAL können bei Tieren mit geschädigten Atemwegen die Atemfrequenz beeinflussen und so zur Hypoxie führen [43][45]. Zur Vermeidung dieser Komplikation werden bei Katzen mit respiratorischen Erkrankungen das Einlegen einer Sauerstoffsonde, die Verwendung des kleinstmöglichen Bronchoskops und mehrere kurze Untersuchungsphasen empfohlen [46]. Alle Patienten mit respiratorischen Erkrankungen sollten vor Einleitung der Narkose und in der Aufwachphase mindestens 5 Minuten mit 100 % Sauerstoff oxygeniert werden. Die Pulsoxymetrie ist zwingend erforderlich, wenn möglich sollte sie durch eine Kapnometrie ergänzt werden [47]. Der Innendurchmesser der meisten Endotrachealtuben ist für ein Bronchoskop zu klein. Zur Sicherung der Atemwege kann eine sterile Larynxmaske verwendet werden, die mit einem T-Konnektor an das Beatmungssystem angeschlossen wird. Die Bronchoskopie erfolgt dann über den T-Konnektor und die Larynxmaske. Die vorherige Gabe von Terbutalin (0,01 mg/kg s. c.) 2–4 Stunden vor einer Bronchoskopie konnte in einer Studie die Komplikationsrate reduzieren, die bei der Bronchoskopie von Katzen mit bis zu 38 % angegeben wird [44][48]. Die prophylaktische Applikation von Salbutamol oder Ipratropiumbromid war in einer experimentellen Studie [45] ebenfalls von Vorteil, um eine Bronchokonstriktion zu verhindern.

Bei auftretenden Komplikationen (z. B. Hypoxie, Bronchospasmus, Blutung, Pneumothorax) wird die Untersuchung sofort unterbrochen und das Bronchoskop aus den Atemwegen entfernt, bis sich der Patient stabilisiert hat. Eine Notfallintubation und ggf. Beatmung mit Sauerstoff müssen in diesem Fall

durchgeführt werden. Bis das Tier steh- und gehfähig ist, ein physiologisches Atemmuster zeigt und pulsoxymetrisch eine physiologische Sauerstoffsättigung festgestellt wird, ist eine Überwachung erforderlich.

In Abhängigkeit vom Ausmaß der klinischen Symptomatik handelt es sich bei Katzen mit FA und CB um Patienten der ASA-Klassen III–IV (ASA: American Society of Anesthesiologists). Dies ist bei der Auswahl der Narkosemedikamente und des Managements zu berücksichtigen. Eine Person muss allein für die Anästhesieüberwachung zuständig sein. Ein Standardprotokoll existiert nicht, vielmehr ist die Anästhesie von vielen Faktoren abhängig (z. B. Vorerkrankungen des Patienten, Ausstattung, Erfahrung des Anästhesisten) [49]. Da die meisten Konnektoren für die Bronchoskopie keine komplette Abdichtung des Atmungssystems gewährleisten, kommt es zu einer Kontamination des Personals mit Inhalationsanästhetika, weshalb eine TIVA (totale intravenöse Anästhesie) zu bevorzugen ist. Nach Erfahrung der Autoren hat sich beispielsweise eine Kombination aus Butorphanol (0,2 mg/kg i. v.), das auch antitussiv wirkt, in Kombination mit Propofol (12–30 mg/kg/h i. v.) oder Alfaxalon (4–8 mg/kg/h i. v.) im Dauertropf bewährt. Die Anästhesietiefe sollte ausreichend sein, um Abwehrbewegungen und Husten der Katze zu verhindern, doch muss die Spontanatmung erhalten bleiben.

#### Bronchoalveoläre Lavage und zytologische Untersuchung

Durchführung der bronchoalveolären Lavage Eine bronchoskopiegestützte oder blind durchgeführte BAL (Abb. 2) ist essenziell, um FA und CB zu unterscheiden und von anderen, beispielsweise infektiösen Grundursachen abzugrenzen [2][50]. In einer Studie an gesunden Katzen unterschied sich die Qualität von BALF-Zytologieproben zwischen blind und endoskopisch gewonnenen Proben nicht signifikant [51]. Da eine immunsuppressive Therapie zu einer Exazerbation infektiöser Grundkrankheiten führen kann, sollte im Rahmen der diagnostischen Aufarbeitung bei jedem stabilen Patienten eine Untersuchung von BALF auf Infektionserreger empfohlen werden [43].

Gesamt- und Differenzialzellzahlen in der BALF können sich zwischen verschiedenen Lungenabschnitten und abhängig von der Anzahl der Spülproben unterscheiden. Aus diesem Grund sollten, wenn möglich, 2–3 unterschiedliche

Bereiche beprobt werden [52] [53]. Es wird jeweils ein Spülvolumen von 3–5 ml (Gesamtvolumen sollte 3–5 ml/kg nicht übersteigen) appliziert, wovon sich 50–70 % zurückgewinnen lassen [44]. Als Spüllösung dient sterile, körperwarmer physiologische Kochsalzlösung.

Der Patient kann für die BAL in Brust- oder Seitenlage gelagert werden. Eine wechselnde Lagerung des Tieres erleichtert die Beprobung unterschiedlicher Lungenareale. Beim Eingriff werden sterile Handschuhe getragen. Im Fall der blind durchgeführten BAL wird die Sonde (z. B. sterile, im vorderen Bereich mit steriler Spritze aufgeschnittene Ernährungssonde Ch. 4–6; Harnkatheter sind eher zu starr und erhöhen das Verletzungsrisiko) bis zum Erreichen eines leichten Widerstands in den sterilen Tubus eingeführt. Die Spüllösung wird mit einer Spritze über die Sonde bzw. den Arbeitskanal des Bronchoskops appliziert, gefolgt von 1–2 ml Luft zur vollständigen Entleerung der Sonde bzw. des Arbeitskanals. Unmittelbar nach der Applikation in die Atemwege wird die Probe mit einer Spritze oder besser einer Absaugpumpe vorsichtig bei nur geringem Unterdruck wieder abgezogen. Zum Auffangen der Probe empfiehlt sich ein steriler Schleimproben-Auffangbehälter (z. B. Tracheal-Saugset, Seidel Medizin, Buchendorf).



Abb. 2 Blind durchgeführte bronchoalveoläre Lavage bei einer Katze in Narkose.  
© M. Grotheer.

Fig. 2 Blind bronchoalveolar lavage in a cat under general anaesthesia. © M. Grotheer.

Die Probe sollte bis zur Aufbereitung gekühlt werden [46]. Eine längere Lagerung (1–48 Stunden) führte in einer Studie zu einer Abweichung der zytologischen Diagnose in 57 % der untersuchten Proben, weshalb die Anfertigung der Ausstriche unmittelbar nach der Probennahme und dem Abzentrifugieren erfolgen sollte [54]. Von sehr dickflüssigen, schleimigen Proben können zusätzlich Direktausstriche angefertigt werden. Der zytologische Befund sollte nicht alleinig, sondern immer im Zusammenhang mit dem Gesamtbild der Erkrankung interpretiert werden. Eine Trachealspülprobe eignet sich nicht zum Nachweis einer entzündlichen Bronchialerkrankung [52][55][56].

Komplikationen können unabhängig von der zugrundeliegenden Krankheit oder vom applizierten und zurückgewonnenen Flüssigkeitsvolumen auftreten [44]. Mögliche Komplikationen und die anästhesiologischen Maßnahmen entsprechen denen der Bronchoskopie.

**Untersuchung der Bronchialspülprobe** Die BAL-Probe kann in ein EDTA-Probengefäß oder Sputumröhrchen überführt werden. Nach 5-minütiger Zentrifugation bei 1000 Umdrehungen pro Minute werden Sedimentausstriche angefertigt und mit der Haema-Schnellfärbung gefärbt. Die Beurteilung sollte immer mehrere Präparate aus verschiedenen Lungenlokalisationen umfassen. Um den Anteil der Entzündungszellen zu bestimmen, sollten mindestens 200 Zellen differenziert werden [46].

Bei Patienten mit chronischen respiratorischen Symptomen spricht ein erhöhter Anteil (> 7 %) an neutrophilen Granulozyten in der Bronchialspülprobe bei physiologischem Eosinophilenanteil (Abb. 3) für eine CB [31]. Ein erhöhter Anteil an eosinophilen Granulozyten (> 18 %) in der BALF gilt als typisch für FA (Abb. 4) [55]. Zu berücksichtigen ist, dass in einigen Studien auch bei gesunden Katzen ein Anteil eosinophiler Granulozyten von bis zu 28 % festgestellt wurde [52][55][57][58][59]. In der BALF gesunder Katzen finden sich zudem vereinzelt Mastzellen und bis zu 70 % Makrophagen sowie 15 % Epithelzellen [35]. Eine Vorbehandlung mit Glukokortikoiden kann den zytologischen Befund stark verfälschen und ist bei der Interpretation zwingend zu berücksichtigen.

Eine bakteriologische Untersuchung der BALF wird unbedingt angeraten. Eine chronisch entzündliche Bronchialerkrankung kann auch durch bakterielle Sekundärinfektionen verkompliziert sein. Eine Untersuchung auf Mykoplasmen muss mittels spezieller Kulturmedien oder PCR erfolgen, wobei die Pathogenität und Bedeutung dieser Organismen im Zusammenhang mit feline Bronchialerkrankungen noch nicht eindeutig geklärt ist [60].

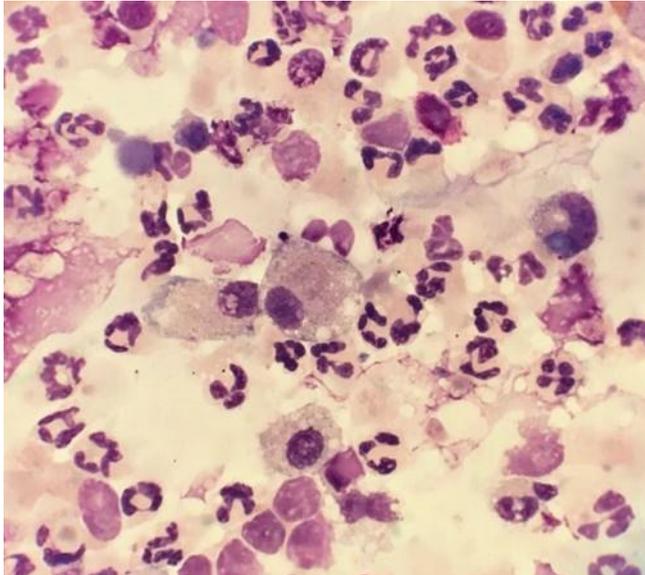


Abb. 3 Zytologisches Präparat bronchoalveolärer Lavage-Flüssigkeit einer Katze mit chronischer Bronchitis (neutrophile Entzündung). © M. Grotheer.

Fig. 3 Bronchoalveolar lavage fluid cytology of a cat with chronic bronchitis (neutrophilic inflammation). © M. Grotheer

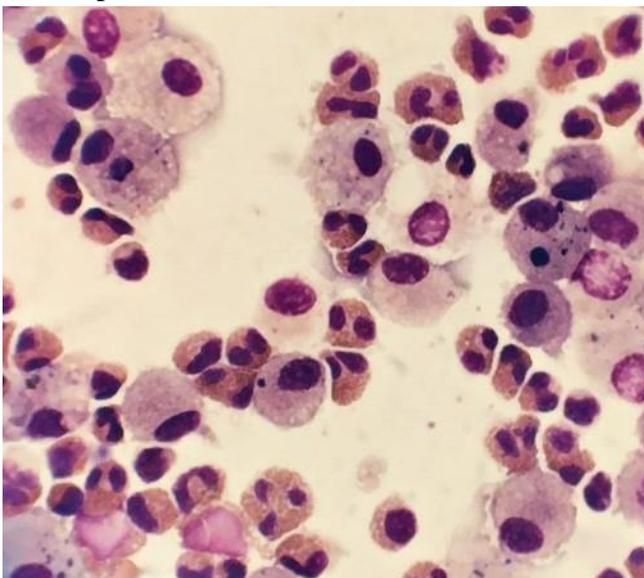


Abb. 4 Zytologisches Präparat bronchoalveolärer Lavage-Flüssigkeit einer Katze mit felinem Asthma (eosinophile Entzündung). © M. Grotheer.

Fig. 4 Bronchoalveolar lavage fluid cytology of a cat with feline asthma (eosinophilic inflammation). © M. Grotheer.

#### Histopathologische Untersuchung

Bei Erkrankungen der Atemwege, bei denen bildgebende Verfahren und die zytologische Untersuchung von BALF keine eindeutige Diagnose liefern, kann eine histopathologische Untersuchung von Bronchial- oder Lungengewebe erforderlich sein [56]. Beim FA besteht eine gute Korrelation zwischen den Zellbefunden in der BALF und dem histopathologischen Muster mit Eosinophileninfiltration im Lungengewebe [61]. Zur CB liegen hierzu keine Daten vor.

#### Allergiediagnostik

Untersuchungen zur Allergiediagnostik bei Katzen mit Bronchialerkrankungen erfolgten überwiegend in Form experimenteller Studien. Da beim FA von einer Hypersensitivitätsreaktion Typ I ausgegangen wird, könnte die Allergiediagnostik eine sinnvolle Ergänzung darstellen [62]. Bei identifizierbaren Allergenen ließe sich damit auch ein Therapieansatz für eine Hyposensibilisierung schaffen. In einer experimentellen Studie [63] war die Allergenidentifizierung sowohl mit intradermale Test (sensitiver) als auch mit Serum-IgE-Bestimmung (spezifischer) möglich.

Katzen mit natürlich entstandenen Bronchialerkrankungen wiesen in einer Pilotstudie eine höhere Prävalenz von positiven Reaktionen im Intrakutantest und allergenspezifischem IgE-Test auf als gesunde Tiere [5]. Eine andere Studie zeigte jedoch, dass auch gesunde Katzen durch Sensibilisierung positive Reaktionen im allergenspezifischen IgE-Serumtest aufweisen können [64]. Bei vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Antihistaminika sollte die Therapie mit ausreichender Wartezeit (bei inhalativ verabreichten Kortikosteroidpräparaten und Prednisolontabletten > 2 Wochen, bei Injektionen von Kortikosteroiden mit Depotwirkung wahrscheinlich mindestens 4–6 Wochen) vor einem intradermalen Allergietest abgesetzt werden [65].

Da die Allergiediagnostik bei FA noch nicht etabliert ist, sollte sie nur als

ergänzende diagnostische Maßnahme erfolgen oder in Fällen durchgeführt werden, in denen für den Besitzer der Katze eine Hyposensibilisierung therapeutisch infrage kommt.

### Plethysmografie

Anders als in der Humanmedizin ist die Lungenfunktionsdiagnostik bei feline Atemwegserkrankungen bisher noch nicht weiträumig verfügbar und etabliert. Sie stellt die vielversprechendste Neuerung in der Diagnostik und Kontrolle chronischer Bronchialerkrankungen der Katze dar. Die Atemwegsreaktivität lässt sich bei Katzen nicht invasiv mittels Ganzkörperplethysmografie (GKPG) (Abb. 5) messen [66]. Diese Methode kann bei Patienten mit Atemwegserkrankungen sicher und unkompliziert angewendet werden und ermöglicht wiederholte Messungen verschiedener Lungenfunktionsparameter [66][67][68]. Damit kann auch der Therapieerfolg einer medikamentösen Behandlung überprüft werden [67]. In der Humanmedizin wird vor allem die Spirometrie zur Unterscheidung zwischen Asthma und COPD eingesetzt [69]. Ob sich mit GKPG bestimmte Lungenfunktionsparameter bei FA und CB unterscheiden, ist bisher wenig bekannt, da kaum Daten bei natürlich erkrankten Katzen vorliegen.



Abb. 5 Plethysmografische Untersuchung der Lungenfunktion

bei einem Katzenpatienten. © M. Grotheer.

Fig. 5 Plethysmographic lung function testing in a feline patient. © M. Grotheer

## Differenzialdiagnosen

Husten als Leitsymptom tritt bei Katzen hauptsächlich bei tracheobronchialen Erkrankungen auf. Nicht respiratorische Ursachen können zwar auch zu Dyspnoe/Tachypnoe führen, äußern sich aber nicht typischerweise durch Hustenepisoden [70]. Eine wichtige Differenzialdiagnose bei Freiläuferkatzen ist ein Lungenwurmbefall. Larven von *Aelurostrongylus abstrusus* wurden in einer Studie in Deutschland bei 5,6 % der Katzen in Kotproben nachgewiesen [71]. Andere Lungenparasiten (*Capillaria* sp., *Troglostrongylus brevior*) oder Lungenegel (*Paragonimus kellicotti*) können, je nach Endemiegebiet, ebenfalls respiratorische Symptome verursachen [72]. Eine Infektion mit *Dirofilaria immitis* sollte bei Katzen aus endemischen Gebieten ebenfalls abgeklärt werden [73]. Mykosen kommen in Europa nur selten vor (z. B. *Cryptococcus* sp., *Histoplasma capsulatum*) [74]. Als weitere Ursachen für Husten sind bakterielle Infektionen (*Bordetella bronchiseptica*, Mykoplasmen, unspezifische bakterielle Erreger), Neoplasien und intrathorakale Ergüsse zu berücksichtigen. Bronchiale Fremdkörper als Auslöser von Husten finden sich bei Katzen selten, sollten aber dennoch ausgeschlossen werden. Anders als beim Hund ist Husten bei der Katze selten kardial bedingt [70]. Rein virale Pneumonien treten bei der Katze sehr selten auf, doch können Caliciviren und felines Herpesvirus 1, in Ausnahmefällen auch Influenzaviren, Infektionen der unteren Atemwege auslösen [74][75].

## Therapie

Die Basis der Therapie bei chronischer Symptomatik durch FA oder CB besteht aus der Verabreichung von Glukokortikoiden. Manche Patienten profitieren zusätzlich von einem Bronchodilatator. Die Behandlung sollte immer an den individuellen Patienten angepasst werden und unterscheidet sich von der Notfallversorgung. Katzen, die mit akuter Atemnot aufgrund einer chronischen Bronchialerkrankung vorgestellt werden, bedürfen einer sofortigen Notfalltherapie (Tab. 1). Diese sollte neben einem stressfreien Handling aus Sauerstoffgabe und der Verabreichung schnell und kurz wirksamer Kortikosteroide in Kombination mit einem Bronchodilatator bestehen. Weitere diagnostische Maßnahmen sind erst möglich, wenn sich der Patient stabilisiert hat [2].

## Systemisch applizierte Glukokortikoide

Die systemische Therapie mit Glukokortikoiden (Tab. 2) bewirkt bei Katzen mit FA eine Reduktion der eosinophilen Granulozyten in der BALF und eine Verringerung des Serum-IgE-Spiegels [76]. Kortikosteroide dämpfen auch die Wirkung der freigesetzten Entzündungsmediatoren und vermindern eine weitere Gewebeschädigung in den Atemwegen, weshalb sie immer Bestandteil der Therapie sein sollten [43][76][77]. Trotzdem kann auch bei hochdosierter oraler Glukokortikoidgabe eine persistierende Entzündung in den Atemwegen bestehen bleiben, obwohl die Katzen klinisch asymptomatisch sind [78]. Systemisch verabreichte Glukokortikoide haben den Nachteil, dass sie zu Immunsuppression, Diabetes mellitus sowie weiteren typischen Nebenwirkungen führen können und bei vielen Begleiterkrankungen kontraindiziert sind [79]. Aus diesen Gründen sollte langfristig eine schrittweise Dosisreduktion auf die minimale therapeutisch wirksame Dosis erfolgen [3][24] [76][78][80][81][82][83]. Da Symptomatik und Grad der zugrunde- liegenden Entzündung nicht immer übereinstimmen, raten einige Autoren dazu, die Therapieanpassung idealerweise durch Kontrolle mittels erneuter BALF-Zytologie vorzunehmen [78]. Die Autoren empfehlen in jedem Fall eine gute klinische Kontrolle mit Berücksichtigung der Beurteilung durch den Katzenbesitzer, da Symptome meist intermittierend auftreten und sich viele Katzen beim Tierarztbesuch asymptomatisch präsentieren. Orale kurz wirksame Glukokortikoide sind gegenüber Depotpräparaten zu bevorzugen, denn sie ermöglichen eine bessere Anpassung der Dosierung und ihre Nebenwirkungen sind weniger ausgeprägt [79].

Tab. 1 Notfallmedikamente zum Einsatz bei felinem Asthma und chronischer Bronchitis. Dosierung nach Empfehlung der Autoren.		
Table 1 Emergency medications for use in feline asthma and chronic bronchitis. Dosage as recommended by the authors.		
Wirkstoff	Dosierung und Intervall	Applikations- form
Prednisolon-Natrium- phosphat	2–4 mg/kg (bei Bedarf alle 4–6 h)	i. v.
Methylprednisolon	1,6–3,2 mg/kg	langsam i. v.

Dexamethason	0,2–0,4 mg/kg	s. c./i. v./i. m.
Terbutalin	0,01 mg/kg (bei Bedarf alle 4 h)	i. m.
Sauerstoff	6–8 l/min (100–150 ml/kg)	Flow-by/Maske/ Käfig (Nasensauerstoffsonde)

### Inhalativ verabreichte Glukokortikoide

Per Inhalation applizierte Glukokortikoide (Tab. 2) können, im Vergleich zur systemischen Therapie, als nebenwirkungsarme Alternative zur langfristigen Verringerung der Atemwegsentzündung bei Katzen mit FA eingesetzt werden [76]. Inhalatives Fluticason (44–220 µg 2 × tgl.) reduzierte den Anteil der eosinophilen Granulozyten in der BALF von Katzen mit experimentell induziertem Asthma um bis zu 82 % unabhängig von der Dosierung. Über einen kurzen Zeitraum (3 Wochen) konnte auch mit der höchsten Dosierung keine Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNA) nachgewiesen werden [84]. Klinische Studien zur Dosierung bei natürlich erkrankten Katzen mit FA oder CB liegen nicht vor.

Alternativ wurde die inhalative Anwendung von Budesonid bei Katzen mit FA beschrieben. Bei manchen Tieren war bei hoher Dosis (400 µg 2 × tgl.) nach 2 Monaten eine Unterdrückung der HHNA nachweisbar, jedoch ohne klinische Symptomatik [85]. Das Gleiche zeigte sich bei der inhalativen Anwendung von Flunisolid [85] [86]. Auch bei Katzen mit CB konnte die Entzündungsaktivität in den unteren Atemwegen durch Inhalation mit Fluticason signifikant reduziert werden [87].

Die Verabreichung der Inhalationssprays erfolgt durch spezielle Inhalationskammern für Katzen (Abb. 6) (z. B. AeroKat, RC-Chamber®). Bei ängstlichen Tieren können auch spezielle Inhalatoren (z. B. Pari Boy®, Flexineb™) in einem Korb oder einer Inhalationsbox für die Vernebelung von Kortikosteroidlösungen verwendet werden. Inhalative Glukokortikoide sind für die Notfalltherapie nicht geeignet, denn bis zum Eintritt der maximalen Wirkung dauert

es 2–3 Wochen. Eine Therapie sollte deshalb immer mit oralen Glukokortikoiden begonnen werden [81][86][88]. Die Autoren empfehlen hierbei: Prednisolon 2 mg/kg 1 × täglich über 5 Tage, dann 1 mg/kg 1 × täglich über 5 Tage, wenn möglich bereits mit zusätzlicher inhalativer Glukokortikoidgabe, gefolgt von einer Umstellung auf rein inhalative Glukokortikoidtherapie oder weitere langsame Reduktion des oral applizierten Glukokortikoids (jeweils ca. 25 % im Abstand von 10–14 Tagen über 4–6 Wochen bis zur möglichst gering dosierten, aber klinisch wirksamen Erhaltungstherapie).



Abb.6 Inhalative Verabreichung eines Medikaments mittels Inhalationskammer und Maske. © M. Grotheer.

Fig. 6 Drug inhalation of a drug using a spacer and mask. © M. Grotheer.

Tab. 2 Glukokortikoide zum Einsatz bei felinem Asthma und chronischer Bronchitis. Dosierung nach Empfehlung der Autoren		
Table 2 Glucocorticoids for use in feline asthma and chronic bronchitis. Dosage as recommended by the authors.		
Wirkstoff	Dosierung und Intervall	Applikationsform

Systemische Applikation		
Prednisolon	0,5–1 (–2) mg/kg/d	oral
Dexamethason	0,1–0,2 mg/kg/d	oral
Methylprednisolon	5 mg/kg alle 4–8 Wochen	s. c.
Applikation per Inhalation		
Fluticasonpropionat	150–250 µg 2 × tgl.	inhalativ
Flunisolid	250 µg 2 × tgl.	inhalativ
Beclomethason- dipropionat	80–160 µg 2 × tgl.	inhalativ
Budesonid	100–200 µg 2 × tgl.	inhalativ

### Bronchodilatoren

Bronchodilatoren (Tab. 3) sind bei Katzen mit Dyspnoe zur Bekämpfung der Bronchokonstriktion essenziell. Sie haben jedoch keinen Einfluss auf die zugrundeliegende Entzündung und eignen sich daher nicht zur alleinigen Therapie einer Bronchialerkrankung [89]. Da bei FA typischerweise eine Bronchokonstriktion auftritt, werden Bronchodilatoren bei FA sowohl in der Akut- als auch in der Dauertherapie eingesetzt. Bei CB können Bronchodilatoren in der akuten Situation bei Bedarf angewendet werden und sind auch bei manchen Katzen mit CB langfristig hilfreich für eine klinische Besserung. Man unterscheidet zwischen kurz (Terbutalin, Salbutamol, Ipratropiumbromid) und lang wirksamen (Salmeterol, Clenbuterol) Bronchodilatoren sowie zwischen den Wirkstoffgruppen  $\beta$ 2-Rezeptor-Agonisten und Methylxanthinen [3][81][88][90][91][92]. Terbutalin als ein  $\beta$ 2-Rezeptor-Agonist ist auch zur Injektion zugelassen und damit für die Notfalltherapie geeignet [93]. Auch Salbutamol kann eingesetzt werden, vor allem bei Katzen, die bereits an die Applikation über eine Inhalationskammer gewöhnt sind. Außerdem gibt es auf dem Markt verschiedene humanmedizinische Kombinationspräparate. Die Kombination

von Salbutamol und Ipratropiumbromid hat beispielsweise eine synergistische spasmolytische Wirkung. Salbutamol kann jedoch bei längerer inhalativer Anwendung paradoxe Entzündungen und Bronchokonstriktionen verursachen und eignet sich bei der Katze daher nicht zur Langzeittherapie [92]. Salmeterol lässt sich auch langfristig anwenden, hat allerdings im Vergleich zu anderen Bronchodilatoren die schwächste Wirkung [91][94].

Methylxanthine (Aminophyllin, Theophyllin, Propentofyllin) entfalten ihre bronchodilatatorische Wirkung über die Inhibition der Phosphodiesterase und als Adenosinrezeptor-Antagonisten [95] [96]. Sie können Mastzellmembranen stabilisieren und die ziliäre Schlagfrequenz steigern, doch ist ihre therapeutische Breite gering [97]. Die orale Kombinationstherapie mit Propentofyllin und Prednisolon bewirkte bei Katzen mit entzündlichen Bronchialerkrankungen nach einem Zeitraum von 8 Wochen im Vergleich zur alleinigen Behandlung mit Prednisolon eine signifikante Besserung des Hustens, des Atemmusters und der radiologischen Befunde [90]. Bronchodilatoren können die Therapie somit gezielt ergänzen und sind auch zur Inhalation in Form von Mono- und Kombinationspräparaten verfügbar (Fluticason/Salmeterol) [3][81][88][90][91][92].

Tab. 3 Bronchodilatoren zum Einsatz bei felinem Asthma und chronischer Bronchitis. Dosierung nach Empfehlung der Autoren.		
Table 3 Bronchodilators for use in feline asthma and chronic bronchitis. Dosage as recommended by the authors.		
Wirkstoff	Dosierung und Intervall	Applikationsform
β2-Rezeptor-Agonisten		
Terbutalin	0,625–1,25 mg/Katze 2 × tgl.	oral
Salbutamol	100–200 µg, bis zu 4 × tgl.	inhalativ
Salmeterol	25 µg/Katze 2 × tgl.	inhalativ
Methylxanthine		

Theophyllin	10 mg/kg 2 × tgl.	oral
Aminophyllin	5–6 mg/kg 2 × tgl.	oral
Propentofyllin	5 mg/kg 2 × tgl.	oral

Weitere neue Therapiemöglichkeiten

#### Rush-Immuntherapie

Die Rush-Immuntherapie (RIT) wird zur Hyposensibilisierung bei allergischen Erkrankungen eingesetzt. Es handelt sich um eine verkürzte (1–2 Tage) Variante der allergenspezifischen Immuntherapie. Es werden vermehrt IgG-Antikörper gebildet, die das Allergen abfangen, bevor es zur IgE-vermittelten allergischen Reaktion kommt. Bei Katzen mit FA wurde diese Therapieform jedoch bisher nur im Rahmen von experimentellen Studien beschrieben [98]. Die subkutane oder intranasale Gabe einer Allergenmischung verminderte im experimentellen Ansatz die Symptome einer Asthmaerkrankung [99][100]. Die Schwierigkeit bei Katzen mit natürlicher Asthmaerkrankung besteht vor allem in der Identifizierung der passenden Allergene [101]. Experimentell ließ sich mit der RIT bei betroffenen Katzen zudem eine Verminderung der eosinophilen Atemwegsentszündung nachweisen [98]. Wird jedoch das falsche Allergen verwendet, ist die RIT wirkungslos und kann sogar die Lymphozytenproliferation bei gesunden Katzen steigern [102]. Während der RIT besteht die Möglichkeit, parallel Glukokortikoide per Inhalation zu verabreichen, um die Entzündung zusätzlich auf diesem Wege zu kontrollieren [103]. Empirisch kann die allergenspezifische Immuntherapie bei bis zu 66 % der Katzen mit FA eine klinische Besserung bewirken [104]. Als ursächlicher Therapie kommt der RIT besondere Bedeutung zu und sie kann zukünftig eine wichtige Ergänzung darstellen.

#### FeG-COOH

Das Speicheltripeptid (FeG-COOH) bewirkte in Studien eine Modifizierung der Immunantwort bei Katzen mit experimentell induziertem Asthma. Eine einzige Dosis FeG-COOH, appliziert vor der experimentellen Allergenexposition, verringerte die Eosinophilie in den Atemwegen signifikant, konnte eine

Entzündung jedoch nicht vollständig verhindern [105]. Eine Gabe über 2 Wochen nach Sensibilisierung milderte die Entzündung in den Atemwegen oder die Intensität der Symptome nicht weiter ab [106].

### Ciclosporin A

Die Studienergebnisse zum Einsatz von Ciclosporin A (Tab. 4) bei FA sind widersprüchlich. In einer Studie mit experimentell induziertem FA hatte die Therapie mit Ciclosporin A keinen Einfluss auf die frühe allergische Reaktion oder die Mastzelldegranulation [107]. In einem ähnlichen Versuchsmodell konnte jedoch gezeigt werden, dass Interleukine, die für die Hyperreagibilität, die Atemwegsentzündung und den Umbau der Bronchialwände verantwortlich sind, durch Ciclosporin A gehemmt werden [108]. Weiterhin wurde in mehreren Fallberichten bei Katzen, bei denen eine Kontraindikation für Glukokortikoide bestand, eine gute klinische Wirksamkeit einer Therapie mit Ciclosporin A dokumentiert [109][110].

Tab. 4 Andere, bisher nur experimentell evaluierte Medikamente, die in Ausnahmefällen zur Therapie von felinem Asthma und chronischer Bronchitis zum Einsatz kommen können.

Table 4 Other drugs used for feline asthma and chronic bronchitis, which can be applied in exceptional cases.

Wirkstoff	Dosierung und Intervall	Applikations- form
Masitinib	50 mg/kg alle 2(-4) d	oral
Ciclosporin A	5 (-10) mg/kg 1-2 × tgl.	oral
Lidocain	2 mg/kg alle 8 h	vernebelt inhalativ

## Lidocain

Der Einsatz von vernebeltem Lidocain konnte die Atemwegshyperreagibilität von Katzen mit experimentell induziertem FA senken und den Luftfluss verbessern. Lidocain hat jedoch keinen Einfluss auf die zugrundeliegende Entzündung und ist deshalb nur zur unterstützenden Therapie geeignet [111].

Leukotrien-Rezeptor-Antagonist und Antihistaminika Weder der Leukotrien-Rezeptor-Antagonist Zafirlukast noch das Antihistaminikum Cyproheptadin, die beide beim Menschen mit

Asthma eingesetzt werden, zeigten einen Effekt auf die Entzündungsreaktion in den Atemwegen von Katzen mit induziertem FA [76]. Auch das Antihistaminikum Cetirizin erwies sich bei der Katze als wirkungslos für diese Indikation [112].

## Stammzelltherapie

Bei Katzen mit experimentell induziertem Asthma führte die wiederholte intravenöse Anwendung von mesenchymalen felines Stammzellen weder zu einer Reduktion der Atemwegsentszündung noch hatte diese Behandlung einen Einfluss auf die Hyperreagibilität der Atemwege [113].

## Tyrosinkinaseinhibitoren

Masitinib (Tab. 4) ist ein Tyrosinkinaseinhibitor, der zur Behandlung von Mastzelltumoren zugelassen ist. Da unter anderem tyrosinkinasebasierte Entzündungsvorgänge bei chronischen Bronchialerkrankungen des Menschen eine Rolle spielen, wurde der Einsatz von Masitinib bei Katzen mit induziertem FA evaluiert [114]. In einer Studie konnte die Anzahl der eosinophilen Granulozyten in den Atemwegen reduziert und die Lungenfunktion verbessert werden [115]. Da Masitinib jedoch bei den meisten Studienkatzen eine signifikante Proteinurie verursachte, sollte der Einsatz bei natürlich erkrankten Katzen nur nach gründlicher Abwägung erfolgen [116]. Der Einsatz von Masitinib bei feliner CB wurde bisher nicht beschrieben.

## Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonisten

Tachykinine, die bei neurogenen Atemwegsentszündungen eine Rolle spielen, binden an Neurokinin-1-Rezeptoren (NK-1) der Lunge. Dieser Pathomechanismus

wurde auch für das FA vermutet. Bei Katzen mit experimentell induziertem FA wurde sowohl der Effekt einer einmaligen subkutanen als auch längerfristigen Gabe (über 4 Wochen) des NK-1-Antagonisten Maropitant (2 mg/ kg) getestet. Die Anwendung hatte in beiden Versuchsansätzen keinen Einfluss auf die Symptomatik, die Atemwegshyperreagibilität oder die eosinophile Entzündung in den Atemwegen [117][118].

#### Fazit

FA und CB stellen die häufigsten chronischen Bronchialerkrankungen der Katze dar. Eine Differenzierung zwischen beiden Krankheitsbildern kann weder klinisch noch hämatologisch erfolgen, sondern erfordert die zytologische Analyse einer BALF-Probe. Die Therapiemöglichkeiten beider Krankheitsbilder bestehen primär aus einer Kontrolle der zugrundeliegenden Entzündung durch Kortikosteroide (wenn möglich ausschließlich per Inhalation), die bei Bedarf durch Bronchodilatoren ergänzt wird. Meist bedarf es einer lebenslangen Medikation der Immunsuppressiva, wodurch der Ausschluss von Differenzialdiagnosen besondere Bedeutung gewinnt. Die Unterscheidung zwischen FA (allergisch) und CB ist vor allem hinsichtlich der Kontrolle von Asthmaanfällen und neuer Therapieansätze wichtig

#### Interessenkonflikt

Die Autoren bestätigen, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

- [1] Hirt AR. Felines Asthma bronchiale – Überblick und neue Erkenntnisse. Wien Tierarztl Monatsschr 2003; 90: 110–123.
- [2] Reinero C, DeClue A. Feline tracheobronchial disease. In: Fuentes VL, Johnson L, Dennis S, ed. BSAVA Manual of Canine and Feline Cardiorespiratory Medicine, 2nd ed. BSAVA: Wiley; 2010: 280–284.
- [3] Padrid P. Chronic bronchitis and asthma in cats. In: Bonagura JD, Twedt D, ed. Kirk's Current Veterinary Therapy XIV. St Louis, MO, USA: Saunders; 2009: 650–658.
- [4] Moses BL, Spaulding GL. Chronic bronchial disease of the cat. Vet Clin North Am Small Anim Pract 1985; 15: 929–948.
- [5] Moriello KA, Stepien RL, Henik RA et al. Pilot study: Prevalence of positive aeroallergen reactions in 10 cats with small-airway disease without concurrent skin disease. Vet Dermatol 2007; 18: 94–100.
- [6] Reinero CR, DeClue AE, Rabinowitz P. Asthma in humans and cats: is there a common sensitivity to aeroallergens in shared environments? Environ Res 2009; 109: 634–640.
- [7] Norris Reinero CR, Decile KC, Berghaus RD et al. An experimental model of allergic asthma in cats sensitized to house dust mite or Bermuda grass allergen. Int Arch Allergy Immunol 2004; 135: 117–131.
- [8] Tizard IR. Veterinary Immunology, 9th ed. –E-Book. Elsevier Health Sciences; 2017: 339–341.
- [9] Byers CG, Nishi Dhupa B. Feline bronchial asthma: pathophysiology and diagnosis. Comp Cont Educ Pract Vet 2005; 27: 418–425.
- [10] Reinero CR. Advances in the understanding of pathogenesis, and diagnostics and therapeutics for feline allergic asthma. Vet J 2011; 190: 28–33.
- [11] Adinoff AD, Irvin CG. Upper respiratory tract disease and asthma.

Semin Respir Crit Care Med 1987; 8 (4): 308–314.

[12] Dye JA. Feline bronchopulmonary disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1992; 22: 1187–1201.

[13] Ettinger S. Diseases of the trachea and upper airways. In: Ettinger SJ, Feldman EC, ed. *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and the Cat*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2010: 1067–1072.

[14] Hirt RA, Dederichs D, Boehler A et al. Relationship of age, sex, body weight, and hematologic and respiratory variables with airway reactivity in adult cats. *Am J Vet Res* 2003; 64: 26–31.

[15] 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.

[16] Moise N, Wiedenkeller D, Yeager A et al. Clinical, radiographic, and bronchial cytologic features of cats with bronchial disease: 65 cases (1980–1986). *J Am Vet Med Assoc* 1989; 194: 1467–1473.

[17] 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: 227–233.

[18] Fuller-Thomson E, Howden KEN, Fuller-Thomson LR et al. A strong graded relationship between level of obesity and COPD: findings from a national population-based study of lifelong nonsmokers. *J Obes* 2018; 50: 1–9.

[19] Gibson PG. Obesity and asthma. *Ann Am Thorac Soc* 2013; 10 Suppl: 138–142.

[20] Nadif R. Genetic insights into moderate-to-severe asthma. *Lancet Respir Med* 2019; 7: 2–3.

[21] Chung-Hui L, Pei-Ying L, Huey-Dong W et al. Association between indoor air pollution and respiratory disease in companion dogs and cats. *J Vet Intern Med* 2018; 32: 1259–1267.

- [22] Corcoran B, Foster D, Fuentes VL. Feline asthma syndrome: a retrospective study of the clinical presentation in 29 cats. *J Small Anim Pract* 1995; 36: 481–488.
- [23] Venema CM, Williams KJ, Gershwin LJ et al. Histopathologic and morphometric evaluation of the nasal and pulmonary airways of cats with experimentally induced asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2013; 160: 365–376.
- [24] Venema C, Patterson C, Venema CM. Feline asthma: what's new and where might clinical practice be heading? *J Feline Med Surg* 2010; 12: 681–692.
- [25] Bay J, Johnson L. Feline bronchial disease/asthma. In: King LG, ed. *Textbook of Respiratory Disease in Dogs and Cats*. Philadelphia: Saunders; 2004: 388–396.
- [26] Foster S, Allan G, Martin P et al. Twenty-five cases of feline bronchial disease (1995–2000). *J Feline Med Surg* 2004; 6: 181–188.
- [27] Norris CR, Decile KC, Berghaus LJ et al. Concentrations of cysteinyl leukotrienes in urine and bronchoalveolar lavage fluid of cats with experimentally induced asthma. *Am J Vet Res* 2003; 64: 1449–1453.
- [28] Sharp CR, Lee-Fowler TM, Reinero CR. Endothelin-1 concentrations in bronchoalveolar lavage fluid of cats with experimentally induced asthma. *J Vet Intern Med* 2013; 27: 982–984.
- [29] Norris C, Byerly J, Decile K et al. Allergen-specific IgG and IgA in serum and bronchoalveolar lavage fluid in a model of experimental feline asthma. *Vet Immunol Immunopathol* 2003; 96: 119–127.
- [30] Kirschvink N, Marlin D, Delvaux F et al. Collection of exhaled breath condensate and analysis of hydrogen peroxide as a potential marker of lower airway inflammation in cats. *Vet J* 2005; 169: 385–396.
- [31] Nafe LA, DeClue AE, Lee-Fowler TM et al. Evaluation of biomarkers in bronchoalveolar lavage fluid for discrimination between asthma and chronic bronchitis in cats. *Am J Vet Res* 2010; 71: 583–591.

- [32] Traversa D, Guglielmini C. Feline aelurostrongylosis and canine angiostrongylosis: A challenging diagnosis for two emerging verminous pneumonia infections. *Vet Parasitol* 2008; 157: 163–174.
- [33] Pennisi MG, Hartmann K, Addie DD et al. Lungworm disease in cats: ABCD guidelines on prevention and management. *J Feline Med Surg* 2015; 17: 626–636.
- [34] Gadbois J, d'Anjou M-A, Dunn M et al. 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: 367–375.
- [35] Ballauf B. Tracheobronchialsekret-Zytologie bei Hund und Katze. In: Kraft W, Dürr UM, ed. *Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin*. Stuttgart: Schattauer; 2005: 322–324.
- [36] 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; 174: 644–651.
- [37] Hartmann A. Bronchiale Lungenzeichnungen. In: von Pückler K, Hrsg. *Röntgen Hund und Katze: Thorax und Abdomen: Röntgenbilder sicher befunden*. Stuttgart: Thieme; 2018: 80–83.
- [38] Reiner CR, Masseur I, Grobman M et al. Perspectives in veterinary medicine: Description and classification of bronchiolar disorders in cats. *J Vet Intern Med* 2019; 0.
- [39] Oliveira CR, Mitchell MA, O'Brien RT. Thoracic computed tomography in feline patients without use of chemical restraint. *Vet Radiol Ultrasound* 2011; 52: 368–376.
- [40] Masseur I, Banuelos A, Dodam J et al. Comparison of lung attenuation and heterogeneity between cats with experimentally induced allergic asthma, naturally occurring asthma and normal cats. *Vet Radiol Ultrasound* 2015; 56: 595–601.
- [41] Won S, Yun S, Lee J et al. High resolution computed tomographic evaluation of bronchial wall thickness in healthy and clinically asthmatic cats. *J*

Vet Med Sci 2017; 79: 567–571.

[42] Bernhard CL. The use of ventilator-acquired pulmonary mechanics and computed tomography in the assessment of interventions for experimental feline asthma [Dissertation]. University of Missouri, Columbia, USA; 2016.

[43] Dear JD, Johnson LR. Lower respiratory tract endoscopy in the cat. *J Feline Med Surg* 2013; 15: 1019–1027.

[44] Johnson LR, Drazenovich TL. Flexible bronchoscopy and bronchoalveolar lavage in 68 cats (2001–2006). *J Vet Intern Med* 2007; 21: 219–225.

[45] Kirschvink N, Leemans J, Delvaux F et al. Bronchodilators in bronchoscopy-induced airflow limitation in allergen-sensitized cats. *J Vet Intern Med* 2005; 19: 161–167.

[46] Finke MD. Transtracheal wash and bronchoalveolar lavage. *Top Companion Anim Med* 2013; 28: 97–102.

[47] Robertson SA, Gogolski SM, Pascoe P et al. AAEP Feline Anesthesia Guidelines. *J Feline Med Surg* 2018; 20: 602–634.

[48] Johnson LR, Vernau W. Bronchoscopic findings in 48 cats with spontaneous lower respiratory tract disease (2002–2009). *J Vet Intern Med* 2011; 25: 236–243.

[49] Bednarski R, Grimm K, Harvey R et al. AAHA anesthesia guidelines for dogs and cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 2011; 47: 377–385.

[50] Reinero CR. Feline asthma. In: Noli C, Foster A, Rosenkrantz W, ed. *Veterinary Allergy*. Chichester: Wiley-Blackwell; 2014: 237–245.

[51] Hooi KS, Defarges AM, Sanchez AL et al. Comparison of bronchoscopic and nonbronchoscopic bronchoalveolar lavage in healthy cats. *Am J Vet Res* 2018; 79: 1209–1216.

[52] Hawkins E, 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.

- [53] Ybarra WL, Johnson LR, Drazenovich TL et al. Interpretation of multisegment bronchoalveolar lavage in cats (1/2001–1/2011). *J Vet Intern Med* 2012; 26: 1281–1287.
- [54] Nafe LA, DeClue AE, Reiner CR. Storage alters feline bronchoalveolar lavage fluid cytological analysis. *J Feline Med Surg* 2011; 13: 94–100.
- [55] Padrid P, Feldman B, Funk K et al. Cytologic, microbiologic, and biochemical analysis of bronchoalveolar lavage fluid obtained from 24 healthy cats. *Am J Vet Res* 1991; 52: 1300–1307.
- [56] Norris CR, Griffey SM, Samii VF et al. Thoracic radiography, bronchoalveolar lavage cytopathology, and pulmonary parenchymal histopathology: a comparison of diagnostic results in 11 cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 2002; 38: 337–345.
- [57] Hawkins E, DeNicola D. Collection of bronchoalveolar lavage fluid in cats, using an endotracheal tube. *Am J Vet Res* 1989; 50: 855–859.
- [58] Lecuyer M, Dube P-G, DiFruscia R et al. Bronchoalveolar lavage in normal cats. *Can Vet J* 1995; 36: 771.
- [59] McCarthy GM, Quinn PJ. Bronchoalveolar lavage in the cat: cytological findings. *Can J Vet Res* 1989; 53: 259.
- [60] Schulz BS, Richter P, Weber K et al. Detection of feline *Mycoplasma* species in cats with feline asthma and chronic bronchitis. *J Feline Med Surg* 2014; 16: 943–949.
- [61] Shibly S, Klang A, Galler A et al. Architecture and inflammatory cell composition of the feline lung with special consideration of eosinophil counts. *J Comp Pathol* 2014; 150: 408–415.
- [62] Padrid P, Snook S, Finucane T et al. Persistent airway hyperresponsiveness and histologic alterations after chronic antigen challenge in cats. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 184–193.
- [63] Lee-Fowler TM, Cohn LA, DeClue AE et al. Comparison of intradermal

skin testing (IDST) and serum allergen-specific IgE determination in an experimental model of feline asthma. *Vet Immunol Immunopathol* 2009; 132: 46–52.

[64] Diesel A, DeBoer DJ. Serum allergen-specific immunoglobulin E in atopic and healthy cats: comparison of a rapid screening immuno- assay and complete-panel analysis. *Vet Dermatol* 2011; 22: 39–45.

[65] Chang CH, Lee-Fowler TM, Declue AE et al. The impact of oral versus inhaled glucocorticoids on allergen specific IgE testing in experimentally asthmatic cats. *Vet Immunol Immunopathol* 2011; 144: 437–441.

[66] Hoffman A, Dhupa N, Cimetti L. Airway reactivity measured by barometric whole-body plethysmography in healthy cats. *Am J Vet Res* 1999; 60: 1487–1492.

[67] Kirschvink N, Leemans J, Delvaux F et al. Non-invasive assessment of airway responsiveness in healthy and allergen-sensitised cats by use of barometric whole body plethysmography. *Vet J* 2007; 173: 343–352.

[68] Kirschvink N, Leemans J, Delvaux F et al. Non-invasive assessment of growth, gender and time of day related changes of respiratory pattern in healthy cats by use of barometric whole body plethysmography. *Vet J* 2006; 172: 446–454.

[69] Martinez FJ, Standiford C, Gay SE. Is it asthma or COPD? The answer determines proper therapy for chronic airflow obstruction. *Postgrad Med* 2005; 117: 19–26.

[70] Johnson LR, Bay JD. Feline bronchial disease/asthma. In: King LG, ed. *Textbook of Respiratory Disease in Dogs and Cats*. St. Louis, Mosby: Saunders; 2004: 388–398.

[71] Taubert A, Pantchev N, Vrhovec MG et al. Lungworm infections (*Angiostrongylus vasorum*, *Crenosoma vulpis*, *Aelurostrongylus abstrusus*) in dogs and cats in Germany and Denmark in 2003–2007. *Vet Parasitol* 2009; 159: 175–180.

[72] Hartmann K, Hein J. *Infektionskrankheiten der Katze*. 1. Aufl. Hannover:

Schlütersche; 2008.

[73] Rishniw M. Feline asthma or feline heartworm disease: Does the diagnosis matter? *Vet J* 2017; 223: 71–72.

[74] Foster SF, Martin P. Lower respiratory tract infections in cats: Reaching beyond empirical therapy. *J Feline Med Surg* 2011; 13: 313–332.

[75] Sykes JE, Greene CE. *Infectious Diseases of the Dog and Cat – E-Book*. Elsevier Health Sciences; 2013.

[76] Reiner CR, Decile KC, Byerly JR et al. 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: 1121–1127.

[77] Lilliehöök I, Tvedten H. Investigation of hypereosinophilia and potential treatments. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2003; 33: 1359–1378.

[78] Cocayne CG, Reiner CR, DeClue AE. Subclinical airway inflammation despite high-dose oral corticosteroid therapy in cats with lower airway disease. *J Feline Med Surg* 2011; 13: 558–563.

[79] Lowe AD, Campbell KL, Graves T. Glucocorticoids in the cat. *Vet Dermatol* 2008; 19: 340–347.

[80] Little S. *The Cat-E-Book: Clinical Medicine and Management*. 2nd ed. St. Louis, Missouri: Elsevier Health Sciences; 2011.

[81] Plumb DC. *Plumb's Veterinary Drug Handbook*. 5th ed. Stockholm, Wisconsin: PharmaVet Inc.; 2005.

[82] Brainard BM, King LG. Lower airway disease. In: Drobatz KJ, Costello MF, ed. *Feline Emergency and Critical Care Medicine*. Ames, IA: Blackwell; 2010: 137–150.

[83] Papich MG. *Saunders Handbook of Veterinary Drugs. Small and Large Animal*. 4th ed. E-Book. Raleigh, North Carolina: Elsevier Health Sciences; 2015.

[84] Cohn LA, DeClue AE, Cohen RL et al. Effects of fluticasone propionate

dosage in an experimental model of feline asthma. *J Feline Med Surg* 2010; 12: 91–96.

[85] Galler A, Shibly S, Bilek A et al. Inhaled budesonide therapy in cats with naturally occurring chronic bronchial disease (feline asthma and chronic bronchitis). *J Small Anim Pract* 2013; 54: 531–536.

[86] Reiner CR, Brownlee L, Decile KC et al. Inhaled flunisolide suppresses the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis, but has minimal systemic immune effects in healthy cats. *J Vet Intern Med* 2006; 20: 57–64.

[87] Kirschvink N, Leemans J, Delvaux F et al. Inhaled fluticasone reduces bronchial responsiveness and airway inflammation in cats with mild chronic bronchitis. *J Feline Med Surg* 2006; 8: 45–54.

[88] Baral R. Lower respiratory tract diseases. In: Little S, ed. *The Cat: Clinical Medicine and Management*. St Louis: Elsevier; 2010: 861–891.

[89] Trzil JE, Reiner CR. Update on feline asthma. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2014; 44: 91–105.

[90] Stursberg U, Zenker I, Hecht S et al. Use of propentofylline in feline bronchial disease: prospective, randomized, positive-controlled study. *J Am Anim Hosp Assoc* 2010; 46: 318–326.

[91] Leemans J, Kirschvink N, Bernaerts F et al. A pilot study comparing the antispasmodic effects of inhaled salmeterol, salbutamol and ipratropium bromide using different aerosol devices on muscarinic bronchoconstriction in healthy cats. *Vet J* 2009; 180: 236–245.

[92] Reiner CR, Delgado C, Spinka C et al. Enantiomer-specific effects of albuterol on airway inflammation in healthy and asthmatic cats. *Int Arch Allergy Immunol* 2009; 150: 43–50.

[93] Byers CG, Nishi Dhupa B. Feline bronchial asthma: pathophysiology and diagnosis. *Comp Contin Educ Pract Vet* 2005: 418–425.

- [94] Leemans J, Kirschvink N, Clercx C et al. Effect of short-term oral and inhaled corticosteroids on airway inflammation and responsiveness in a feline acute asthma model. *Vet J* 2012; 192: 41–48.
- [95] Rozanski EA, Bach JF, Shaw Scott P. Advances in respiratory therapy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2007; 37: 963–974.
- [96] Tilley SL. Methylxanthines in asthma. In: Fredholm BB, ed. *Methylxanthines*. Springer; 2011: 439–456.
- [97] Boothe DM, McKiernan BC. Respiratory therapeutics. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1992; 22: 1231–1258.
- [98] Reinero CR, Byerly JR, Berghaus RD et al. Rush immunotherapy in an experimental model of feline allergic asthma. *Vet Immunol Immunopathol* 2006; 110: 141–153.
- [99] Lee-Fowler TM, Cohn LA, DeClue AE et al. Evaluation of subcutaneous versus mucosal (intranasal) allergen-specific rush immunotherapy in experimental feline asthma. *Vet Immunol Immunopathol* 2009; 129: 49–56.
- [100] Prost C. P-45 Treatment of allergic feline asthma with allergen avoidance and specific immunotherapy: 20 cats. *Vet Dermatol* 2004; 15: 55–55.
- [101] Hufnagl K, Hirt R, Robibaro B. Out of breath: asthma in humans and their animals. In: Jensen-Jarolim E, ed. *Comparative Medicine. Anatomy and Physiology*. Vienna, Austria: Springer; 2017: 71–85.
- [102] Reinero C, Lee-Fowler T, Chang C-H et al. Beneficial cross-protection of allergen-specific immunotherapy on airway eosinophilia using unrelated or a partial repertoire of allergen(s) implicated in experimental feline asthma. *Vet J* 2012; 192: 412–416.
- [103] Chang C-h, Cohn LA, DeClue AE et al. Oral glucocorticoids diminish the efficacy of allergen-specific immunotherapy in experimental feline asthma. *Vet J* 2013; 197: 268–272.
- [104] Mueller RS, Jensen-Jarolim E, Roth-Walter F et al. Allergen immuno-

therapy in people, dogs, cats and horses – differences, similarities and research needs. *Allergy* 2018; 73: 1989–1999.

[105] DeClue AE, Schooley E, Nafe LA et al. feG-COOH blunts eosinophilic airway inflammation in a feline model of allergic asthma. *Inflamm Res* 2009; 58: 457–462.

[106] Eberhardt JM, DeClue AE, Reinero CR. Chronic use of the immunomodulating tripeptide feG-COOH in experimental feline asthma. *Vet Immunol Immunopathol* 2009; 132: 175–180.

[107] Mitchell RW, Cozzi P, Maurice Ndukwu I et al. Differential effects of cyclosporine A after acute antigen challenge in sensitized cats in vivo and ex vivo. *Br J Pharmacol* 1998; 123: 1198–1204.

[108] 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: 1812–1818.

[109] Nafe LA, Leach SB. Treatment of feline asthma with ciclosporin in a cat with diabetes mellitus and congestive heart failure. *J Feline Med Surg* 2015; 17: 1073–1076.

[110] Dowling P. Options for treating feline asthma. *Vet Med* 2001; 96: 353–356.

[111] Nafe LA, Guntur VP, Dodam JR et al. Nebulized lidocaine blunts airway hyper-responsiveness in experimental feline asthma. *J Feline Med Surg* 2013; 15: 712–716.

[112] Schooley EK, McGee Turner JB, Ji Ji RD et al. Effects of cyproheptadine and cetirizine on eosinophilic airway inflammation in cats with experimentally induced asthma. *Am J Vet Res* 2007; 68: 1265–1271.

[113] Trzil JE, Masseur I, Webb TL et al. Long-term evaluation of mesenchymal stem cell therapy in a feline model of chronic allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2014; 44: 1546–1557.

[114] Guntur VP, Reinero CR. The potential use of tyrosine kinase inhibitors in severe asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012; 12: 68–75.

[115] Lee-Fowler TM, Guntur V, Dodam J et al. The tyrosine kinase inhibitor masitinib blunts airway inflammation and improves associated lung mechanics in a feline model of chronic allergic asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2012; 158: 369–374.

[116] Daly M, Sheppard S, Cohen N et al. Safety of masitinib mesylate in healthy cats. *J Vet Intern Med* 2011; 25: 297–302.

[117] Grobman M, Krumme S, Outi H et al. Acute neurokinin-1 receptor antagonism fails to dampen airflow limitation or airway eosinophilia in an experimental model of feline asthma. *J Feline Med Surg* 2016; 18: 176–181.

### **III. PUBLIKATION**

Journal of Feline Medicine and Surgery 1–7

© The Author(s) 2019

DOI: 10.1177/1098612X19872428

Comparison of signalment, clinical, laboratory and radiographic parameters in cats with feline asthma and chronic bronchitis

[journals.sagepub.com/home/jfm](https://journals.sagepub.com/home/jfm)



## Comparison of signalment, clinical, laboratory and radiographic parameters in cats with feline asthma and chronic bronchitis

Journal of Feline Medicine and Surgery  
1–7

© The Author(s) 2019

Article reuse guidelines:

sagepub.com/journals-permissions

DOI: 10.1177/1098612X19872428

journals.sagepub.com/home/jfms

This paper was handled and processed by the European Editorial Office (ISFM) for publication in *JFMS*



Maïke Grotheer<sup>1</sup>, Johannes Hirschberger<sup>1</sup>, Katrin Hartmann<sup>1</sup>,  
Noemi Castelletti<sup>2</sup> and Bianka Schulz<sup>1</sup>

### Abstract

**Objectives** Feline asthma (FA) and feline chronic bronchitis (CB) are common respiratory conditions in cats, frequently referred to as ‘feline lower airway disease’. However, the aetiologies of both inflammatory airway diseases are probably different. Little is known about the differences in signalment, clinical signs, laboratory abnormalities and radiographic features between cats with these two airway diseases. The aim of the study was to investigate whether certain parameters can help in differentiating between both diseases, as distinguished by airway cytology.

**Methods** Seventy-three cats with FA and 24 cats with CB were included in the retrospective study. Inclusion criteria were compatible clinical signs and a cytological evaluation of bronchoalveolar lavage fluid indicating either FA (eosinophilic inflammation) or CB (neutrophilic inflammation) without cytological or microbiological evidence of bacterial infection. Parameters of signalment, physical examination, haematology and thoracic radiographs of both disease groups were compared statistically ( $P < 0.05$ ).

**Results** The median age of cats with FA was 6 years, and was 7.5 years in cats with CB ( $P = 0.640$ ). The most commonly reported clinical signs in both groups were a cough (95% FA/96% CB;  $P = 1.000$ ), pathological pulmonary auscultatory sounds (82% FA/79% CB;  $P = 0.766$ ) and dyspnoea (73% FA/79% CB;  $P = 0.601$ ). Abnormal radiographic lung patterns were detected in 94% of cats with FA and 91% with CB ( $P = 0.629$ ), respectively. Blood eosinophilia was significantly more common in cats with FA (40%) compared with CB (27%) ( $P = 0.026$ ).

**Conclusions and relevance** The study indicates that a differentiation of FA and CB by means of signalment, a single clinical sign, and haematological and radiographic findings is not possible.

**Keywords:** Feline lung disease; eosinophils; respiratory distress; lower airway disease; dyspnoea; cough

**Accepted:** 23 July 2019

### Introduction

Feline asthma (FA) and feline chronic bronchitis (CB) represent the main chronic lower respiratory diseases in cats.<sup>1</sup> About 1% of the feline population is affected.<sup>1</sup> The exact definition of FA and CB is still controversially discussed.<sup>2–5</sup> FA is thought to result from a T-cell-based type 1 hypersensitivity reaction.<sup>6,7</sup> CB has been defined as an inflammatory respiratory condition with increased neutrophilic content (>7%) in the bronchoalveolar lavage fluid (BALF) in the absence of increased eosinophils.<sup>8</sup> The condition is characterised by neutrophilic inflammation, mucosal oedema, increased mucus production and mucosal hypertrophy.<sup>9,10</sup> Primary insults, such as trauma, toxins or previous infections are thought to play a role in

the pathogenesis of CB.<sup>10–12</sup> In human medicine, inhaled noxious agents, such as cigarette smoke, are a major factor in the development of CB,<sup>13</sup> which have been

<sup>1</sup>Clinic of Small Animal Medicine, Ludwig Maximilian University of Munich, Munich, Germany

<sup>2</sup>Department of Statistics, Ludwig Maximilian University of Munich, Munich, Germany

#### Corresponding author:

Maïke Grotheer DVM, Clinic of Small Animal Medicine, Ludwig Maximilian University of Munich, Veterinärstrasse 13, Munich 80539, Germany  
Email: m.grotheer@medizinische-kleintierklinik.de

discussed as potential triggers for airway disease in veterinary medicine as well.<sup>12,14</sup>

To date, still little is known about the population characteristics of affected cats with both diseases. Cats with FA were described as young at onset of the disease.<sup>3</sup> Siamese cats were over-represented in some studies about feline chronic bronchial diseases.<sup>5,15,16</sup> Cats with both conditions can be presented with a cough, abnormal respiratory sounds and dyspnoea; however, some authors mention severe dyspnoea as a clinical sign more common in cats with FA.<sup>10,17</sup>

In cats with chronic inflammatory bronchial diseases, thoracic radiographs typically reveal bronchial or bronchointerstitial lung patterns but have been reported as normal in up to 23% of patients.<sup>16</sup> Peripheral eosinophilia has been described in about 20% of patients with FA,<sup>7,18</sup> while erythrocytosis can be seen as a consequence of many chronic respiratory diseases resulting from hypoxaemia.<sup>19</sup>

To date, cats with CB have not been well described regarding signalment, clinical, laboratory and radiographic abnormalities. It is unknown whether typical diagnostic features described in cats with FA are equally common in cats with CB.

Therefore, the aim of the study was to investigate diagnostic parameters in cats with FA and CB and to compare these between both groups to identify potential markers for non-invasive clinical differentiation between both disease complexes.

## Materials and methods

The retrospective study included cats that were presented to the Clinic of Small Animal Medicine of LMU University of Munich, Germany, from 2003–2016.

### Ethical approval

Owing to the retrospective study design, no approval from the ethical review committee was needed. All diagnostic tests were performed for clinical use only and with pet owner agreement.

### Inclusion criteria

Inclusion criteria for cats with FA and CB were clinical signs typical for inflammatory bronchial disease, including a cough, abnormal pulmonary auscultatory sounds, or dyspnoea. Dyspnoea was defined as difficult or laboured breathing,<sup>20</sup> characterised by changes in type of respiration (eg, open-mouth breathing) with or without increased respiratory rate. Cats with CB had to show clinical signs for 3 months or longer, based upon the definition of CB in human medicine.<sup>21,22</sup> Pretreatment with antibiotics or glucocorticoids within the 3 weeks before presentation was an exclusion criterion. Coexisting diseases, for example lungworm infection in outdoor cats or cardiac diseases in cats with a heart murmur, were

investigated with non-invasive tests. Lack of a full diagnostic work-up or non-diagnostic BALF cytology also led to exclusion. Diagnostic work-up included history, physical examination, thoracic radiographs, haematology (erythrocytes, differential blood count), Baermann faecal examination in outdoor cats, bronchoscopy and bronchoalveolar lavage (BAL).

BALF cytology in cats with FA had to show an increased proportion of eosinophils (>20%) or a mixed eosinophilic–neutrophilic inflammatory pattern, with eosinophils constituting >20%. BALF cytology in patients with CB had to show an increased proportion of mature neutrophils (>10%) without cytological evidence of pathogens and a negative bacterial culture. Cell counts were estimated based on the evaluation of a non-blinded board-certified clinical pathologist. Cats with a positive PCR result for *Mycoplasma* species were not excluded, because the significance of *Mycoplasma* species as a primary respiratory pathogen has not been fully clarified in cats.<sup>23</sup>

### Study population

Patients were selected from the records of 640 cats with suspected inflammatory bronchial disease.

Seventy-three cats diagnosed with FA and 24 cats with CB met the inclusion criteria.

### Diagnostic procedure

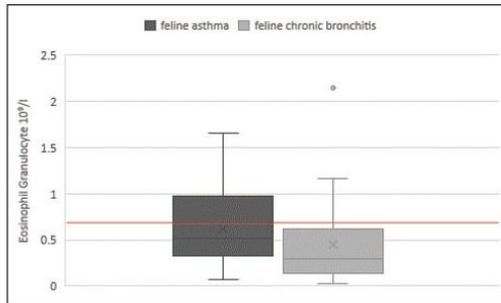
To investigate the predominance of specific breeds regarding regional bias, the patient groups were retrospectively compared with the clinic population for this parameter.

Thoracic radiographs were performed and interpreted by the veterinarian in charge. Haematology and differential white blood cell counts were performed using an automated cell counter and were controlled manually by a laboratory technician, if values were out-with the reference interval (RI).

Bacterial cultures were performed at the Institute for Infectious Diseases and Zoonoses, LMU University of Munich (Germany). *Mycoplasma* species were detected by cultivation on modified Hayflick-Agar or by real-time PCR (IDEXX Laboratories).

Bronchoscopy and BAL were not performed in a standardised fashion: different types of bronchoscopes were used and cats were anaesthetised with different anaesthetic protocols. BAL was performed endoscopically over the working channel in 38 cats, and with a blind approach using a sterile catheter inserted into a sterile endotracheal tube in 35 cats. In 24 cats the type of BAL procedure was not reported. Normally 2–3 aliquots of about 3 ml of sterile NaCl were used for the BAL procedure.

BALF was immediately centrifuged with a Cytospin at 1000 rounds per min for 5 mins. The sediment was



**Figure 1** Haematological eosinophil cell count of cats with feline asthma and chronic bronchitis. The reference interval of eosinophil granulocytes is  $<0.6 \times 10^9/l$

spread on a slide and stained with a modified Wright stain. For cytology, at least 100 cells were evaluated at five different sites on each smear.

#### Statistical analysis

Statistical evaluation was performed with the software RStudio version 1.0.153.

A  $\chi^2$  test was used for dichotomous data with sample sizes  $>5$ . Discrete numerical data were evaluated for normal distribution by the Shapiro–Wilk test and calculated by the Wilcoxon rank-sum test with correction for continuity. Fisher’s exact test was used for nominal data with sample sizes  $\leq 5$ . McNemar’s test was used on paired nominal data, and unpaired *t*-test for continuous data. The level of significance was set at  $P < 0.05$  for all comparisons.

## Results

### Study population

The median age at time of diagnosis was 6.2 years for cats with FA (range 1–15 years) and 7.5 years for CB patients (range 1–17 years) ( $P = 0.640$ ).

The group with FA consisted of 22 female cats (20 spayed), and 51 male cats (37 castrated). The CB group included 10 females (five spayed) and 14 male cats (12 castrated) ( $P = 0.324$ ).

Breeds included domestic shorthair (DSH; FA 63%/CB 46%), Siamese (FA 4%/CB 4%), Burmese (FA 3%/CB 8%), Persian (FA 4%/CB 4%) and other breeds (FA 23%/CB 34%). In some cats (FA 3%/CB 4%), the breed was unknown. During the time of the study, 21,204 cats were presented to the Clinic of Small Animal Medicine for other reasons. There was no significant difference in breed distribution between the clinic population (67% DSH/33% other breeds) and the patient groups with FA ( $P = 0.832$ ) or CB ( $P = 0.089$ ) during the observed time, nor was there a difference in breed distribution between the groups of FA and CB ( $P = 0.213$ ).

Most patients were excluded because of pretreatment with antibiotics or glucocorticoids ( $n = 66$ ), bacterial infection in neutrophilic BALF ( $n = 8$ ), lack of a full diagnostic work-up, including BAL ( $n = 514$ ), or concurrent conditions that could have been responsible for clinical signs ( $n = 78$ ). Twenty cats were excluded as BALF cytology was non-diagnostic (eg, low cellularity, destroyed cells, poor quality of the smear).

### Clinical signs

The most frequently observed clinical signs in both groups were a cough (FA 95%/CB 96%,  $P = 1$ ), pathological respiratory auscultatory sounds (FA 82%/CB 79%,  $P = 0.766$ ) and dyspnoea (FA 73%/CB 79%,  $P = 0.601$ ). Open-mouth breathing (FA 40%/CB 25%,  $P = 0.228$ ) and decreased activity level (FA 21%/CB 18%,  $P = 0.766$ ) were reported in some cats. Seventeen percent of CB and 38% of FA patients were presented as emergencies and had to be hospitalised and treated at the intensive care unit. Nasal discharge was observed significantly more often in patients with CB (17%) than in cats with FA (3%) ( $P = 0.031$ ). Other clinical signs that were described included sneezing (FA 5%/CB 13%,  $P = 0.359$ ), restlessness (FA 12%/CB 25%,  $P = 0.191$ ) and vomiting/regurgitation (FA 15%/CB 29%,  $P = 0.139$ ).

### Thoracic radiographs

Thoracic radiographs were not available for review in most cases, but written reports were available for most cats (FA 69/73, CB 22/24). Radiographic changes were documented in 94% of cats with FA and 91% of cats with CB ( $P = 0.629$ ). The predominant lung pattern described in most cases was bronchial (FA 62%/CB 41%,  $P = 0.112$ ) or bronchointerstitial (FA 26%/CB 23%,  $P = 0.916$ ). There was no significant difference regarding the presence of pathological radiographic findings when both groups were compared ( $P = 0.128$ ).

### Laboratory parameters

Increased numbers of blood eosinophilic granulocytes above the RI were present in 39.6% of patients with FA ( $n = 21/53$ ) and 27.3% ( $n = 6/22$ ) of cats with CB ( $P = 0.026$ ) (Figure 1). For the parameters erythrocytes, leukocytes, neutrophilic/basophilic granulocytes and monocytes no significant differences were detected between groups (Table 1). Erythrocytosis was observed in 37.0% ( $n = 27/73$ ) of cats with FA and 29.2% with CB ( $n = 7/24$ ) ( $P = 0.504$ ).

### BALF

Alveolar macrophages could be detected in 48 samples, in four FA BALF cytology was of poor cellularity, but a clear cytological diagnosis was possible. In 29 FA cats BALF cytology was mixed dominated eosinophilic and partial neutrophilic, 44 were only eosinophilic.

**Table 1** Haematological parameters of cats with feline asthma (FA) and chronic bronchitis (CB)

Parameter	Number of patients (FA/CB)	FA	CB	RI	P value
WBCs	73/24	9.97 ± 4.00	11.34 ± 4.90	1–11/ (–18 stress) × 10 <sup>9</sup> /l	0.111
Lymphocytes	58/24	1.96 ± 1.92	1.84 ± 1.65	1–6 × 10 <sup>9</sup> /l	0.541
Eosinophilic granulocytes	53/22	0.52 ± 0.42	0.29 ± 0.49	<0.6 × 10 <sup>9</sup> /l	0.026
Neutrophilic granulocytes	58/22	5.95 ± 3.48	6.29 ± 4.77	3–12 × 10 <sup>9</sup> /l	0.395
Basophilic granulocytes	23/12	0.01 ± 0.06	0.02 ± 0.02	<0.04 × 10 <sup>9</sup> /l	NA
Monocytes	55/21	0.29 ± 0.24	0.46 ± 0.40	<0.5 × 10 <sup>9</sup> /l	0.128
RBCs	73/24	9.74 ± 1.25	9.21 ± 1.68	5–10 × 10 <sup>12</sup> /l	0.504

Data are mean ± SD unless otherwise indicated

RI = reference interval; WBCs = white blood cells; RBCs = red blood cells; NA = not available

Bacterial growth was present in 21.9% (n = 16/73) of BALF samples in cats with FA. Bacterial species included *Pasteurella multocida* (n = 9), *Staphylococcus* species (n = 4), *Streptococcus* species (n = 3), *Chryseobacterium indologenes* (n = 1), *Bordetella bronchiseptica* (n = 1) and *Pseudomonas* species (n = 1). Bacterial culture was negative in all samples from cats with CB (exclusion criterion). *Mycoplasma* species were detected in BALF of 5/73 (three PCR/three culture, one cat positive in both) cats with FA and in 6/24 (four PCR/two culture) cats with CB (P = 0.022).

## Discussion

Although feline inflammatory bronchial disease is a common condition in cats, research so far has focused mainly on the diagnostic investigation and treatment of FA. The purpose of the present study was to compare diagnostic features of cats with a cytological diagnosis of CB and FA. The current study did not reveal any specific diagnostic parameters that proved to be more helpful in discriminating between both diseases, as distinguished by airway cytology.

In the present study, most cats were middle-aged when presented for a work-up of respiratory signs, which matches findings in other studies investigating feline bronchial disease.<sup>16,24</sup> There was no significant difference between both groups for the parameter age, and cats were within a wide age range, although the median age of patients with CB was 1.5 years older than in patients with FA. Age cannot be used to differentiate between the conditions, despite it being suggested that cats with FA are presented at a younger age,<sup>1,10</sup> but small patient groups can lead to variations. Furthermore, the course of disease in patients with FA is reported to be more acute and severe,<sup>10</sup> and thus owners might consult a veterinarian earlier than owners of cats with CB.

In contrast to other reports, no significant overrepresentation of Siamese or other purebred cats could be detected in either disease group compared with the

clinic population.<sup>5,16</sup> It should be considered that regional preferences for cat breeds can make it difficult to compare these results to other studies. As in other investigations about feline chronic bronchial disease, no clear sex predisposition could be detected.<sup>7,15,24,16</sup>

The main reason for exclusion was the lack of a full diagnostic work-up, most likely linked to the financial or anaesthetic concerns of the owners.

In both disease groups, a cough represented the predominant clinical sign, as described in multiple previous studies.<sup>5,25</sup> In the present study, only one cat with CB showed dyspnoea without a history of cough. However, owing to the inclusion criterion of a disease history of at least 3 months, there might have been an exclusion of other cats with CB showing predominantly dyspnoea without cough as a clinical feature. Besides a cough, abnormal respiratory auscultatory sounds and dyspnoea were present in most cases. However, when compared statistically, all three common clinical signs were equally represented in both disease groups and therefore not helpful in differentiating between these inflammatory conditions. These results are comparable to other studies.<sup>1,8</sup>

Bronchoconstriction, leading to dyspnoea, is thought to represent one of the hallmarks in the pathogenicity of FA,<sup>12,26</sup> and reversible bronchoconstriction has been proposed to discriminate between both conditions by other authors.<sup>8,12,27</sup> Nonetheless, airway hyperreactivity can be a feature of other lower airway disorders and, by itself, is not specific for asthma.<sup>12</sup> There are probably additional factors contributing to dyspnoea in cats with CB. Chronic remodelling and thickening of lower airway mucosa, airway muscles and epithelium because of local inflammation and obstruction of airways with mucus has been described in both disorders.<sup>9,27</sup> It is well known that small changes in bronchial diameter can lead to massive air-flow limitation, and inflammation leads to inappropriate airway smooth muscle contraction.<sup>27</sup> Therefore, promotive triggers, such as irritants or secondary infections,

might be able to provoke respiratory distress in cats with CB as well. Respiratory distress in CB is thought to be less common and a rather chronic condition.<sup>8,12</sup> Although open-mouth breathing, indicating severe respiratory distress, was seen more commonly in cats with FA than with CB in the present study, the difference between groups for this parameter was not significant. These findings agree well with the findings of Allerton et al.<sup>1</sup> In their study, cats with FA were not more likely to suffer from dyspnoea but were given a higher dyspnoea score.

Nasal discharge occurred more commonly in cats with CB than in patients with FA. A coexisting disease complex of FA and allergic rhinitis has been postulated for cats with experimentally induced FA,<sup>28</sup> but rhinitis has not been described in cats with naturally occurring CB. Nasal discharge has been observed in cats with FA and CB in this study but could have been non-related or caused by a secondary bacterial or viral infection. As infections, postnasal drip and irritations are discussed as predisposing conditions for CB,<sup>8,12,29</sup> upper airway infections are noteworthy.

Cats with FA and CB did not show significant differences regarding their radiographic abnormalities. Bronchial and bronchointerstitial patterns dominated in both groups as expected. Radiographs of some patients were judged as physiological (FA 6%/CB 9%). In patients with feline lower airway diseases it has been described that up to 23% of cats present with physiological radiographic images.<sup>16</sup> The current study implies that this applies to patients with CB as well. Therefore, thoracic imaging can neither be used to differentiate between both diseases nor to rule out inflammatory bronchial disease. A study investigating radiographic abnormalities in cats with feline bronchial disease demonstrated only poor agreement between examiners for interpretation of radiographs.<sup>30</sup> In the present study, radiographs had been judged by the attending clinician at the time of presentation and not by a board-certified radiologist. The clinician was not blinded, which might have led to an overdiagnosis of typical lung pattern and a low number of physiological results.

CT scans in cats with respiratory diseases have been associated with a greater sensitivity regarding typical changes than conventional radiography and might therefore provide more detailed classification of bronchial diseases.<sup>4,29</sup> Significantly more cats with FA showed increased numbers of eosinophils on haematology compared with cats with CB (Figure 1). Interleukin-5, which is released during mast cell degranulation in allergic asthma, stimulates eosinopoiesis.<sup>31-33</sup> However, most cats (60%) with FA were presented with eosinophils within the RI in the present study. Previous studies also showed no consistent presence of eosinophilia in asthmatic cats.<sup>1,7,18</sup> Interestingly, a certain proportion of cats with CB also showed eosinophilia in the present investigation.

Eosinophilia can also be present in the course of other disease processes, such as lungworm infections, other parasites, or allergic skin or intestinal diseases. Therefore, peripheral eosinophilia can only provide an indication for the presence of FA but cannot be used for differentiation from CB.

Other haematological findings in both groups were elevated numbers of erythrocytes, probably a result of chronic respiratory distress and hypoxaemia.<sup>19</sup> As severe or long-term hypoxaemia is necessary to stimulate erythropoietin production,<sup>34</sup> this finding also underlines the fact that not only FA, but also CB, can lead to significant airflow reduction and oxygen deficit, as already indicated by the high number of cats with a history of dyspnoea.

In the present study, FA was defined as airway disease with an increased percentage of eosinophils in BALF cytology, and CB as a condition with an increased percentage of mature neutrophils without evidence of bacterial infection (excluding *Mycoplasma* species). Unfortunately, cytology results are not without flaws for the diagnosis of FA or CB. Cut-off values for eosinophils in BALF vary widely between studies,<sup>8,12,35</sup> and even healthy cats can have eosinophils up to 28%.<sup>36</sup> A previous study has shown that the predominating cell type and the resulting cytological diagnosis can differ significantly between different lung segments in cats with inflammatory airway disease.<sup>37</sup> In the study by Ybarra et al,<sup>37</sup> almost 50% of cats with predominantly eosinophilic inflammation in one lung segment had a cytological diagnosis of predominantly neutrophilic inflammation in a sample from another lung segment. The number of lavages performed on each location can also lead to variant cytology results.<sup>36</sup> This raises the general question of how to differentiate between the chronic bronchial diseases at all, as cytology is not always reliable and clinical signs do not vary significantly.

In the present study, a significant number of BALF samples were taken without visualisation, which is described as a method not inferior to bronchoscopic BAL regarding cytological value by a recent study.<sup>38</sup> The number of macrophages was not reported for all BALF samples and detailed information on the procedure (presence of surfactant, recovered fluid volumes) were not available owing to the retrospective nature of the study. Therefore, some deep airway washes instead of true alveolar washes might have been included in some cases. Samples were pooled for cytology and multi-segment BAL could not be ensured in all cases, which might have influenced cytology results. Mixed predominantly eosinophilic and partial neutrophilic cells were present in 29 cats with FA in the present study. This represents a common finding in FA, as chronic allergic airway inflammation may attract immigration of neutrophils, leading to 'chronic asthmatic bronchitis'.<sup>8,12</sup>

Bacterial growth in BALF was defined as an exclusion criterion for cats with CB in the present study to ensure that no cats with bacterial bronchitis were included. However, detection of *Mycoplasma* species on culture or by PCR did not lead to exclusion, because the pathological role of this organism in feline bronchial disease is still under debate.<sup>23,39</sup> *Mycoplasma* species were significantly more frequently detected in BALF of cats with CB than in cats with FA. In human medicine, *Mycoplasma* infections seem to play a role in exacerbation of asthma and chronic bronchitis.<sup>40,41</sup> If *Mycoplasma* organisms potentially act as primary or secondary pathogens that can trigger an inflammatory response, or if they just represent mucosal commensals, is an interesting question for future research.

The high percentage of positive bacterial cultures in cats with FA highlights the importance of bacterial examinations as part of the work-up. These results could be explained by secondary bacterial infections, non-symptomatic bacterial colonisation or oropharyngeal contamination of BALF.<sup>42</sup>

As a retrospective study, this study has limitations, such as small patient populations due to strict inclusion criteria and the fact that complete data were not available for all patients. Disease classification was only based on cytology results, which can vary strongly depending on method, cut-off values and observer. Radiographs were not interpreted by a single blinded radiologist; therefore, misinterpretation cannot be ruled out. Because of the clinical and retrospective design of the study, underlying conditions might not have been fully assessed and partial overlap in diseases cannot be excluded. Regardless of these aspects, this is the largest comparison of FA and CB in cats with naturally occurring inflammatory bronchial disease with a full clinical work-up.

### Conclusions

Although FA and CB have been seen as distinct diseases with different pathogeneses, outcomes and responses to treatment,<sup>12</sup> no single clinical signs, radiographic findings or laboratory parameters can be used to distinguish between these conditions. In future studies, immunological investigations, allergy and lung function testing might lead to a more detailed understanding and offer new diagnostic options to characterise patients with feline lower airway disease.

**Conflict of interest** The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

**Funding** The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

**Ethical approval** This work involved the use of non-experimental animal(s) only (owned or unowned), and followed established internationally recognised high standards ('best practice') of individual veterinary clinical patient care. Ethical approval from a committee was not necessarily required.

**Informed consent** Informed consent (either verbal or written) was obtained from the owner or legal custodian of all animal(s) described in this work for the procedure(s) undertaken. No animals or humans are identifiable within this publication, and therefore additional informed consent for publication was not required.

**ORCID iD** Maike Grotheer  <https://orcid.org/0000-0003-0058-8580>

Bianka Schulz  <https://orcid.org/0000-0002-1785-6206>

### References

- Allerton FJW, Leemans J, Tual C, et al. **Correlation of bronchoalveolar eosinophilic percentage with airway responsiveness in cats with chronic bronchial disease.** *J Small Anim Pract* 2013; 54: 258–264.
- Foster S, Allan G, Martin P, et al. **Twenty-five cases of feline bronchial disease (1995–2000).** *J Feline Med Surg* 2004; 6: 181–188.
- Trzil JE and Reinero CR. **Update on feline asthma.** *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2014; 44: 91–105.
- Reinero CR, Masseau I, Grobman M, et al. **Perspectives in veterinary medicine: description and classification of bronchiolar disorders in cats.** *J Vet Intern Med* 2019; 33: 1201–1221.
- Padrid P. **Kirk's current veterinary therapy XV e-book.** St Louis, MO: Elsevier Health Sciences, 2013.
- Tizard IR. **Veterinary immunology e-book.** 9th ed. St Louis, MO: Elsevier Health Sciences, 2017.
- Corcoran B, Foster D and Fuentes VL. **Feline asthma syndrome: a retrospective study of the clinical presentation in 29 cats.** *J Small Anim Pract* 1995; 36: 481–488.
- Nafe LA, DeClue AE, Lee-Fowler TM, et al. **Evaluation of biomarkers in bronchoalveolar lavage fluid for discrimination between asthma and chronic bronchitis in cats.** *Am J Vet Res* 2010; 71: 583–591.
- Moses BL and Spaulding GL. **Chronic bronchial disease of the cat.** *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1985; 15: 929–948.
- Reinero C and DeClue A. **Feline tracheobronchial disease.** In: Fuentes VL, Johnson L and Dennis S (eds). *BSAVA manual of canine and feline cardiorespiratory medicine.* 2nd ed. Quedgeley: Wiley, 2010, pp 280–284.
- Chung-Hui L, Pei-Ying L, Huey-Dong W, et al. **Association between indoor air pollution and respiratory disease in companion dogs and cats.** *J Vet Intern Med* 2018; 32: 1259–1267.
- Reinero CR. **Advances in the understanding of pathogenesis, and diagnostics and therapeutics for feline allergic asthma.** *Vet J* 2011; 190: 28–33.
- Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, et al. **Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic**

- obstructive pulmonary disease: NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1256–1276.
- 14 Johnson LR. Diseases of airways. In: Johnson LR (ed). Clinical canine and feline respiratory medicine. Ames, IA: Wiley, 2010, pp 113–117.
  - 15 Moise N, Wiedenkeller D, Yeager A, et al. Clinical, radiographic, and bronchial cytologic features of cats with bronchial disease: 65 cases (1980–1986). *J Am Vet Med Assoc* 1989; 194: 1467–1473.
  - 16 Adamama-Moraitou KK, Patsikas MN and Koutinas AF. Feline lower airway disease: a retrospective study of 22 naturally occurring cases from Greece. *J Feline Med Surg* 2004; 6: 227–233.
  - 17 Taylor S. Feline lower airway disease: asthma and beyond. *Vet Nurse* 2017; 8: 17–23.
  - 18 Lilliehöök I and Tvedten H. Investigation of hypereosinophilia and potential treatments. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2003; 33: 1359–1378.
  - 19 Weiss DJ and Wardrop KJ. Schalm's veterinary hematology. Ames, IA: John Wiley & Sons, 2011, pp 162–165.
  - 20 Dickson D, Little CJL, Harris J, et al. Rapid assessment with physical examination in dyspnoeic cats: the RAPID CAT study. *J Small Anim Pract* 2018; 59: 75–84.
  - 21 Guerra S. Overlap of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11: 7–13.
  - 22 Cruz AA. Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory diseases: a comprehensive approach. [https://www.who.int/gard/publications/GARD\\_Manual/en/](https://www.who.int/gard/publications/GARD_Manual/en/) (2007, accessed August 13, 2019).
  - 23 Schulz BS, Richter P, Weber K, et al. Detection of feline *Mycoplasma* species in cats with feline asthma and chronic bronchitis. *J Feline Med Surg* 2014; 16: 943–949.
  - 24 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.
  - 25 Reiner CR, DeClue AE and Rabinowitz P. Asthma in humans and cats: is there a common sensitivity to aeroallergens in shared environments? *Environ Res* 2009; 109: 634–640.
  - 26 Byers CG and Nishi Dhupa B. Feline bronchial asthma: pathophysiology and diagnosis. *Comp Cont Educ Pract* 2005; 27: 418–425.
  - 27 Padrid P. Chronic bronchitis and asthma in cats. In: Bonagura JD and Twedt DC (ed). Kirk's current veterinary therapy XIV. St Louis, MO: WB Saunders, 2009, pp 650–658.
  - 28 Venema CM, Williams KJ, Gershwin LJ, et al. Histopathologic and morphometric evaluation of the nasal and pulmonary airways of cats with experimentally induced asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2013; 160: 365–376.
  - 29 Hahn H, Specchi S, Masseur I, et al. The computed tomographic "tree-in-bud" pattern: characterization and comparison with radiographic and clinical findings in 36 cats. *Vet Radiol Ultrasound* 2018; 59: 32–42.
  - 30 Gadbois J, d'Anjou M-A, Dunn M, et al. 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: 367–375.
  - 31 Padrid PA, Qin Y, Wells TN, et al. Sequence and structural analysis of feline interleukin-5 cDNA. *Am J Vet Res* 1998; 59: 1263–1269.
  - 32 Takatsu K and Nakajima H. IL-5 and eosinophilia. *Curr Opin Immunol* 2008; 20: 288–294.
  - 33 Busse WW. The relationship of airway hyperresponsiveness and airway inflammation: airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest* 2010; 138: 4S–10S.
  - 34 Stockmann C and Fandrey J. Hypoxia-induced erythropoietin production: a paradigm for oxygen-regulated gene expression. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006; 33: 968–979.
  - 35 Padrid P, Feldman B, Funk K, et al. Cytologic, microbiologic, and biochemical analysis of bronchoalveolar lavage fluid obtained from 24 healthy cats. *Am J Vet Res* 1991; 52: 1300–1307.
  - 36 Hawkins E, 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.
  - 37 Ybarra WL, Johnson LR, Drazenovich TL, et al. Interpretation of multisegment bronchoalveolar lavage in cats (1/2001–1/2011). *J Vet Intern Med* 2012; 26: 1281–1287.
  - 38 Hooi KS, Defarges AM, Sanchez AL, et al. Comparison of bronchoscopic and nonbronchoscopic bronchoalveolar lavage in healthy cats. *Am J Vet Res* 2018; 79: 1209–1216.
  - 39 Lee-Fowler T. Feline respiratory disease: what is the role of *Mycoplasma* species? *J Feline Med Surg* 2014; 16: 563–571.
  - 40 Hong S-J. The role of *Mycoplasma pneumoniae* infection in asthma. *Allergy Asthma Immunol Res* 2012; 4: 59–61.
  - 41 Cherry JD, Taylor-Robinson D, Willers H, et al. A search for mycoplasma infections in patients with chronic bronchitis. *Thorax* 1971; 26: 62–67.
  - 42 Baral RM. Lower respiratory tract disease. In: Little S (ed). The cat-e-book: clinical medicine and management. 2nd ed. St Louis, MO: Elsevier Health Sciences, 2011.

## IV. DISKUSSION

Felines Asthma (FA) und feline chronische Bronchitis (CB) können nur zuverlässig diagnostiziert werden, wenn eine umfassende Abklärung durch klinische Untersuchung, bildgebende Verfahren (Röntgen oder Computertomografie (CT)), Hämatologie, Ausschluss parasitärer Infektionen, Lungenspülproben mit bakteriologischer Untersuchung und zytologischer Befunderhebung erfolgt. Dabei ist bisher nicht bekannt, ob sich beide Krankheitskomplexe auch durch klinische Symptome und andere diagnostische Tests als die Zytologie der Bronchoalveolarlavage-Flüssigkeit (BALF) differenzieren lassen.

Die vorliegende Studie hatte die Zielsetzung, möglichst umfangreiche Daten über Katzen mit beiden Krankheitsbildern zu sammeln, auszuwerten und zu vergleichen, um mögliche Unterschiede zwischen den zugrunde liegenden Erkrankungen, prädisponierenden Faktoren, klinischen Symptomen und diagnostischen Verfahren zu identifizieren. Initial wurde bei 640 Katzen die Verdachtsdiagnose FA oder CB gestellt. Aufgrund der Einschlusskriterien wurden letztendlich 73 Katzen mit FA und 24 Katzen mit CB in die Studie aufgenommen, was somit nicht die tatsächliche Zahl der Katzen repräsentiert, die über diesen Zeitraum mit Verdacht auf eine chronische Bronchialerkrankung vorgestellt wurden.

Bei 514 Tieren erfolgte keine vollständige diagnostische Abklärung, meist aufgrund von anästhesiologischen oder finanziellen Bedenken der Besitzer, wodurch diese Patienten ausgeschlossen wurden.

Sechsendsechzig Katzen wurden innerhalb der letzten 3 Wochen vor Vorstellung mit Glukokortikoiden oder Antibiotika vorbehandelt. Teilweise wurden Tiere unter Therapie vom Haustierarzt überwiesen, in manchen Fällen war auch aufgrund von einer lebensbedrohlichen Atemnot keine weitere Diagnostik möglich, sodass unmittelbar mit einem Therapieversuch begonnen wurde. Auch diese Patienten konnten aufgrund der Ausschlusskriterien nicht in die Studie eingehen. Weiterhin wurden 78 Katzen wegen Komorbiditäten, beispielsweise kardiale oder neoplastische Vorerkrankungen, die ebenfalls eine respiratorische Symptomatik verursachen hätten können, aus diesem Grund ausgeschlossen.

Dennoch handelt es sich bei dieser Studie um die bislang umfangreichste Untersuchung von natürlich und nicht experimentell erkrankten Katzen mit FA oder

CB. Die Studie konnte zeigen, dass kein diagnostisches Verfahren zuverlässig zwischen FA und CB differenzieren kann.

Da die Befunde der BALF Zytologie als Unterscheidungs- und Einschlusskriterium verwendet wurden, konnten diese nicht weiter ausgewertet werden. Ebenso wurden vielversprechende neue Untersuchungsmethoden wie Lungenfunktionsdiagnostik und Computertomografie nicht berücksichtigt, da diese bei der vorliegenden Patientenpopulation kaum durchgeführt wurden und bisher nur vereinzelt klinisch verwendet werden (KIRSCHVINK, 2008; HAHN et al., 2018; REINERO et al., 2019).

Im Gegensatz zu anderen Publikationen konnte keine Rasseprädisposition bei Patienten mit FA oder CB festgestellt werden, weder hinsichtlich der Unterscheidung zwischen den Gruppen noch im Vergleich zur Klinikpopulation. Studien, die bisher die Prädisposition von Siamkatzen bei FA postulierten, haben keine regionalen oder klinikspezifischen Faktoren berücksichtigt. Zudem wurde oftmals nicht zwischen FA und CB unterschieden, sondern der Komplex der chronischen Bronchialerkrankungen als Ganzes betrachtet (ADAMAMA-MORAITOU et al., 2004; PADRID, 2013). Die Anzahl an eingeschlossenen Katzen ist in der vorliegenden Studie jedoch zu gering, um eine Rasseprädisposition generell auszuschließen.

Bisher wurden Katzen mit FA als eher jünger beschrieben (HIRT und A., 2003; ADAMAMA-MORAITOU et al., 2004). In der vorliegenden Studie waren Patienten mit FA im Median eineinhalb Jahre jünger als Patienten mit CB. Allerdings wurde hierbei der Zeitpunkt der Diagnosestellung betrachtet und nicht der Zeitpunkt des Auftretens erster klinischer Symptome. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass Tiere bereits in jüngerem Alter erkrankten. Zudem war die Altersspanne sehr groß, was das hohe mediane Alter erklären könnte. Da sich Patienten mit FA im *Status asthmaticus* meist äußerst akut und lebensbedrohlich präsentieren, erfolgte eventuell eine Diagnostik früher als bei Patienten mit CB, bei denen oft ein schleichender Verlauf beschrieben ist. Zudem kann der Status einer Überweisungsklinik hierbei die Datenlage verfälschen, da viele Patienten zuvor in niedergelassenen Praxen vorbehandelt wurden und erst bei ausbleibender Besserung vorgestellt wurden. Typische Fälle mit Verdacht auf FA oder CB werden in der niedergelassenen Praxis oftmals erfolgreich ohne vollständige diagnostische Abklärung therapiert und somit seltener überwiesen.

Wie in anderen Studien beschrieben konnte auch in dieser Untersuchung keine geschlechtsspezifische Häufung bei FA oder CB festgestellt werden (MOISE et al., 1989; CORCORAN et al., 1995; DYE et al., 1996; ADAMAMA-MORAITOU et al., 2004).

Husten stellte in beiden Krankheitsgruppen bei FA mit 95 % und bei CB mit 96 % das häufigste Leitsymptom dar. Dies stimmt mit den Ergebnissen anderer Studien überein (REINERO et al., 2009; PADRID, 2013). Husten kann zur ersten Abgrenzung von einer kardiologischen Erkrankung dienen, da kardiologisch erkrankte Katzen nur selten husten (SMITH und DUKES-MCEWAN, 2012). Chronischer, teils täglicher Husten wird von Padrid und Mitarbeitern bei CB im Gegensatz zu FA als Definitionskriterium verwendet (PADRID, 2013).

Allerdings können auch andere Krankheiten Husten verursachen, er ist somit nicht pathognomonisch für eine chronische entzündliche Bronchialerkrankung. Bei einer Katze mit CB trat Dyspnoe ohne Husten anamnestisch auf. Da bei den Patienten mit CB jedoch ein Symptomzeitraum von mindestens drei Monaten, orientiert an der Definition der humanen chronischen Bronchitis, als Einschlusskriterium verwendet wurde, könnten andere Tiere mit CB und Dyspnoe ohne Husten durch diese Vorgabe möglicherweise ausgeschlossen worden sein.

Neben Husten als Hauptsymptom waren pathologische auskultatorische Befunde der Lunge sowie Dyspnoeepisoden die häufigsten Befunde in der klinischen Untersuchung. Hierbei wäre eine genauere Befundbeschreibung relevant gewesen, diese war aufgrund des retrospektiven Studiendesigns jedoch nicht möglich. Da beim FA bedingt durch die Bronchokonstriktion eine erschwerte Expiration beschrieben ist, wäre es interessant herauszufinden, ob diese Veränderung im Atemmuster ebenfalls ähnlich häufig bei der CB auftritt. Eine expiratorische Dyspnoe wäre aufgrund der bronchialen Schleimbildung, des Schleimhautödems und des Air Trappings möglich, da das Lumen auf diese Weise eingeschränkt werden kann und es so zu einer Ventilfunktion kommen kann (REINERO und DECLUE, 2010).

Dyspnoe aufgrund einer Bronchokonstriktion ist vor allem bei FA beschrieben (BYERS und NISHI DHUPA, 2005; REINERO, 2011). Manche Autoren bezeichnen das Ansprechen auf einen Bronchodilatator als nahezu beweisend für das Vorliegen von FA (PADRID, 2009; NAFE et al., 2010; REINERO, 2011).

Jedoch ist in der Humanmedizin eine Vielzahl von anderen respiratorischen Erkrankungen beschrieben, die ebenfalls zu einer Hyperreagibilität der Bronchien führen können. Dyspnoe als klinisches Symptom ist somit nicht sehr spezifisch (BORAK und LEFKOWITZ, 2016). Es ist anzunehmen, dass dies ebenfalls für die Tiermedizin gilt. Eine Katze mit Dyspnoe als Hauptsymptom sollte deshalb gründlich klinisch aufgearbeitet werden, um andere Differenzialdiagnosen auszuschließen (REINERO, 2011).

Bei Katzen mit FA und CB spielen auch weitere Faktoren eine Rolle. Es kommt bei beiden Krankheitsverläufen zum chronischen Umbau und zur Verdickung der *Tunica muscularis*, zur vermehrten Mucusproduktion durch Becherzellen und zu einer Schädigung des Epithels aufgrund von lokalen Entzündungen. Zusätzlich verstopfen die Atemwege mit Schleim, der durch Schädigung des Flimmerepithels nicht abtransportiert werden kann (MOSES und SPAULDING, 1985; PADRID, 2009). Nach dem Gesetz von Hagen-Poiseuille ist der Strömungswiderstand umgekehrt proportional zur vierten Potenz des Bronchialradius. Wenn die Bronchien beispielsweise durch Bronchokonstriktion oder Mucus auf die Hälfte ihres Durchmessers verengt werden, resultiert dadurch also eine Versechzehnfachung des Widerstandes (PADRID, 2009). Somit können auch Katzen mit CB durch verschiedene pathologische Veränderungen in den Bronchien Dyspnoe zeigen. Trotzdem wurde Dyspnoe bisher bei CB als seltener und eher chronisch auftretend beschrieben (NAFE et al., 2010; REINERO, 2011).

In der vorliegenden Studie zeigten Katzen mit FA häufiger Atemnot als Katzen mit CB, jedoch nicht in einem signifikanten Maße. Dies ist ein Erkenntnis, die den Studienergebnissen von Allerton und Mitarbeitern entspricht. In ihrer Studie litten Katzen mit FA nicht häufiger an Dyspnoe als Tiere mit CB, jedoch waren Patienten mit FA in einem schlimmeren Ausmaß (höherer Dyspnoe-Score) betroffen (ALLERTON et al., 2013). Ein vergleichbarer Dyspnoe-Score konnte in der vorliegenden retrospektiven Studie nicht erhoben werden, da anamnestische Daten zu dem Verhalten der Tiere in der häuslichen Umgebung teilweise fehlten.

Im statistischen Vergleich waren jedoch alle drei Symptome (Husten, pathologischer Auskultationsbefund, Dyspnoe) in beiden Krankheitsgruppen ähnlich stark vertreten und daher für die Unterscheidung nicht geeignet. Diese Ergebnisse sind mit anderen Studien vergleichbar, die jedoch deutlich weniger Patienten umfassten als die vorliegende Studie (NAFE et al., 2010; ALLERTON et

al., 2013).

Das einzige klinische Symptom, in dem sich die Gruppen mit FA und CB in dieser Studie signifikant unterschieden, war der Nasenausfluss (FA 3 %, CB 17 %,  $p = 0,031$ ). Nasenausfluss ist bei Katzen mit FA im Zusammenhang mit allergischer Rhinitis bekannt, wurde bisher jedoch nur in experimentellen Studien beschrieben (VENEMA et al., 2013). Für Katzen mit CB wurde dieses Symptom bisher nicht geschildert. Allerdings kann nicht ausgeschlossen werden, dass eine virale oder sekundäre bakterielle oder virale Infektion Ursache für die Rhinitis bei Katzen mit CB in dieser Studie war. Zudem ist es möglich, dass bei einer größeren Gruppengröße die statistische Signifikanz nicht mehr vorhanden ist. Obwohl Patienten mit CB in dieser Studie häufiger von Nasenausfluss betroffen waren, kann nur geschlussfolgert werden, dass Rhinitis auch bei dieser Erkrankung auftreten kann. Ein möglicher kausaler Zusammenhang sollte jedoch in Erwägung gezogen werden, da eine Infektion der oberen Atemwege, z. B. durch Abfließen der infizierten Sekrete im Nasopharynx in die unteren Atemwege, als möglicher Auslöser und prädisponierender Faktor für eine CB diskutiert wird (REINERO, 2011; HAHN et al., 2018).

Weitere in der vorliegenden Studie für beide Krankheitsgruppen beschriebene Symptome waren Niesen, was im Zusammenhang mit allergischen Atemwegsproblemen oder Nasenausfluss bekannt ist (CORCORAN et al., 1995), Unruhe, die durch Angst und Atemnotepisoden erklärbar ist, sowie Würgen und Erbrechen. Bei gastrointestinaler Symptomatik ist zu beachten, dass viele Besitzer Husten und Würgen nicht voneinander abgrenzen können und stärkere Hustenphasen ebenso Erbrechen induzieren können (REINERO und DECLUE, 2010).

Röntgenbilder des Thorax wurden bei jedem Tier im Rahmen der diagnostischen Aufarbeitung angefertigt. Bei fast allen Tieren (FA 94 %/CB 91 %) zeigten sich pathologische radiologische Veränderungen. Wie in anderen Studien beschrieben, dominierten in beiden Gruppen bronchiale- und bronchointerstitielle Lungenzeichnungen (GADBOIS et al., 2009). Die Gruppen unterschieden sich für diese radiologische Auffälligkeit jedoch nicht signifikant voneinander. Bei wenigen Tieren (FA 6 %/CB 9 %) wurde der Röntgenbefund als physiologisch beurteilt. Bei Katzen mit chronischen Bronchialerkrankungen wurden auch in einer anderen Studie Normalbefunde bei 23 % der Katzen beschrieben (ADAMAMA-

MORAITOU et al., 2004). Der Unterschied in den Studien lässt sich dadurch erklären, dass in der vorliegenden Studie die Röntgenbilder von dem behandelnden Tierarzt befundet wurden und nicht von einem zertifizierten Radiologen. Zudem war der Tierarzt nicht geblindet, was zu einer vermehrten Befundung von pathologischen Lungenzeichnungen geführt haben könnte. Aufgrund des retrospektiven Designs konnte auch keine Inter- und Intra-Untersuchervariation bei der Röntgenbildbefundung berücksichtigt werden. In einer Studie zur Befundung von Thoraxröntgenbildern bei Katzen mit Bronchialerkrankungen zeigte sich nur eine geringe Übereinstimmung zwischen den Befunden verschiedener Untersucher (GADBOIS et al., 2009).

Computertomografische Befunde sind zur Klassifizierung von Bronchialerkrankungen der Katze besser geeignet als Röntgenbilder (HAHN et al., 2018; REINERO et al., 2019). Möglicherweise wären in CT-Untersuchungen Unterschiede zwischen Patienten mit FA und CB aufgefallen. Leider wurden im vorliegenden Patientengut nur vereinzelt CT-Untersuchungen durchgeführt.

Die hämatologische Untersuchung beider Patientengruppen ergab, dass Katzen mit FA signifikant häufiger eine Eosinophilie aufwiesen, als Tiere mit CB ( $p = 0,026$ ). Das Vorliegen einer Eosinophilie im Blutbild bei FA wurde bereits in vielen Studien beschrieben. Diese wird wahrscheinlich durch die Ausschüttung von Interleukin-5 ausgelöst, dass bei allergischem Asthma freigesetzt wird (PADRID et al., 1998; TAKATSU und NAKAJIMA, 2008; BUSSE, 2010). Bei diesem Studienergebnis sollte jedoch berücksichtigt werden, dass 60 % der Katzen mit FA eosinophile Granulozyten im Referenzbereich aufwiesen. Bereits frühere Studien zeigten eine inkonsistente Eosinophilie bei Katzen mit FA (CORCORAN et al., 1995; LILLIEHÖÖK und TVEDTEN, 2003; ALLERTON et al., 2013). Auch andere Erkrankungen, z. B. Allergien oder parasitäre Infektionen können zu einer Bluteosinophilie führen (CORCORAN et al., 1995).

Bei sechs Tieren mit CB war ebenfalls eine Eosinophilie festzustellen, daher kann eine Bluteosinophilie nicht als eindeutiges Unterscheidungskriterium zwischen FA und CB dienen.

Eine Erythrozytose trat in beiden Krankheitsgruppen auf (FA 37 %/CB 29 %). Diese ist als Folge von chronischer Hypoxie zu betrachten. Dieser Befund weist darauf hin, dass es sowohl bei FA als auch bei CB zur längerfristigen

Minderversorgung mit Sauerstoff kommen kann, da längere hypoxische Phasen zur vermehrten Ausschüttung von Erythropoetin erforderlich sind (STOCKMANN und FANDREY, 2006).

Die zytologischen Ergebnisse der BALF wurden in der vorliegenden Studie zur Definition der beiden Krankheitspopulationen als Einschlusskriterium verwendet. Als FA wurden bronchiale Atemwegserkrankungen mit einem erhöhten Anteil an Eosinophilen in der BALF-Zytologie betrachtet.

Die CB wurde durch einen erhöhten Anteil an reifen Neutrophilen ohne Anzeichen einer bakteriellen Infektion (ausgenommen *Mycoplasma* spp.) in der BALF-Zytologie definiert.

In mancherlei Hinsicht greift diese Abgrenzung der Krankheitsbilder zu kurz. FA wird von manchen Autoren über eine allergische Reaktion auf Aeroallergene sowie eine Bronchokonstriktion von CB abgegrenzt (PADRID, 2000; REINERO, 2011). Diese Faktoren lassen sich allerdings in einer retrospektiven Studie nicht bemessen. Auch mögliche Unterschiede im langzeitigen Krankheitsverlauf wurden bisher zwar anekdotisch beschrieben, jedoch nicht durch Studien belegt.

Die Grenzwerte für pathologische Zytologiebefunde in der BALF variieren je nach Autor stark (PADRID et al., 1991; NAFE et al., 2010; REINERO, 2011). Selbst gesunde Katzen können laut mancher Autoren einen Eosinophilenanteil von bis zu 28 % aufweisen (HAWKINS et al., 1994). Außerdem können in unterschiedlichen Lungensegmenten verschiedene zytologische Befunde vorliegen, wie eine Studie von Ybarra und Mitarbeitern zeigte (YBARRA et al., 2012). Die Anzahl an durchgeführten Spülproben pro Lungenareal hat ebenfalls einen Einfluss auf die Qualität der BALF und die zurückgewonnenen Zellzahlen (HAWKINS et al., 1994). In der vorliegenden Studie zeigten 29 Tiere mit FA eine dominierende Eosinophilie in der BALF-Zytologie, jedoch mit neutrophilen Anteilen. Diese Mischform kommt sehr häufig vor, da es auch bei chronischen allergischen Atemwegsentzündungen zur Einwanderung von Neutrophilen kommen kann. Diese Tatsache erschwert jedoch die Abgrenzung zur CB, da somit auch der Subtyp einer „chronischen asthmatischen Bronchitis“ zu existieren scheint (NAFE et al., 2010; REINERO, 2011).

Trotz dieser Aspekte stellt die Untersuchung der BALF-Zytologie das objektivste Kriterium zur Unterscheidung zwischen beiden Krankheitsbildern in dieser

retrospektiven Studie dar und wird allgemein als Goldstandard betrachtet (REINERO, 2011). Weitere Daten, z. B. Lungenfunktionsmessungen oder genaue Angaben zum beprobten Lungenareal und der verwendeten BAL-Technik wären wünschenswert gewesen, waren jedoch in diesem Studiendesign nicht verfügbar.

Die Proben wurden für die Zytologie gepoolt, zudem konnte eine BAL aus mehreren Lungensegmenten nicht in allen Fällen sichergestellt werden. Darüber hinaus war der klinische Pathologe für die Auswertung nicht verblindet, was einen Einfluss auf die Beurteilung der Zytologie gehabt haben könnte.

Ein Nachweis von Bakterien in der BALF wurde als Ausschlusskriterium für Katzen mit CB definiert, um sicherzustellen, dass keine Katzen mit bakterieller Bronchitis eingeschlossen wurden. Der Nachweis von *Mycoplasma* spp. im kulturellen Nachweis oder mittels PCR führte jedoch nicht zum Ausschluss. Ob *Mycoplasma*-Organismen als primäre oder sekundäre Krankheitserreger fungieren und eine Entzündung auslösen können oder ob sie nur Kommensale darstellen, ist derzeit noch unklar (LEE-FOWLER, 2014; SCHULZ et al., 2014).

*Mycoplasma* spp. wurden in der BALF von Katzen mit CB signifikant häufiger nachgewiesen als in der BALF von Katzen mit FA. In der Humanmedizin scheinen Mykoplasmeninfektionen sowohl eine Rolle bei der Exazerbation von Asthma als auch bei CB zu spielen (CHERRY et al., 1971; HONG, 2012). Die Rolle von *Mycoplasma* spp. bei FA und CB wurde in der Tiermedizin bisher nicht getrennt betrachtet.

In einer Studie zu *Mycoplasma*-spp.-Infektionen der Atemwege zeigten zwei von drei betroffenen Katzen ein eosinophiles Zellbild in der BALF. Ob die Atemwegserkrankung der Auslöser für die Infektion war oder ob die Infektion zu einer Entzündung der unteren Atemwege führte, blieb jedoch unklar (CHANDLER und LAPPIN, 2002).

Bei 22 % der Katzen mit FA konnten Bakterien aus der BALF angezüchtet werden. Mögliche Ursachen sind bakterielle Sekundärinfektionen sowie oropharyngeale Kontaminationen der Proben (BARAL, 2010). Es wurden jedoch nur Katzen eingeschlossen, bei denen zytologisch kein Hinweis auf eine oropharyngeale Kontamination bestand. Dies verdeutlicht die Notwendigkeit einer bakteriologischen Untersuchung vor Beginn der immunsuppressiven Therapie.

Aufgrund des retrospektiven Designs unterliegt diese Studie einigen Limitationen. Es handelt sich in beiden Patientengruppen um kleine Gruppengrößen. Eine Verblindung und Untersuchung der Inter- und Intra-Untersuchervariation war im Nachhinein nicht möglich. Ebenso waren teilweise nicht alle Daten der Patienten vorhanden. Die Einteilung in beide Krankheitsgruppen basierte auf den zytologischen Ergebnissen der BALF, die je nach Methode, Grenzwerten und Untersucher stark variieren können. Röntgenbilder wurden nicht von einem Radiologen interpretiert und es lagen teilweise nur die Befundberichte und nicht die Röntgenaufnahmen zur Reevaluation vor. Fehlinterpretationen sind daher nicht auszuschließen. In der Humanmedizin sind Krankheitsbilder, wie z. B. die eosinophile chronische Bronchitis, Belastungsasthma oder das nicht allergische Asthma bekannt. Vielleicht gibt es diese Varianten auch bei Katzen, was in dieser Studie nicht differenziert und berücksichtigt werden konnte. Der Mangel an nicht-invasiven Lungenfunktionsmessungen, Provokations- und Belastungstests bei der Katze, macht das Verständnis und die Erforschung dieses umfangreichen Krankheitskomplexes schwierig.

Dennoch handelt es sich bei dieser Studie um den bisher größten klinischen Vergleich von FA und CB bei Katzen mit natürlich auftretenden entzündlichen Bronchialkrankheiten mit einer vollständigen diagnostischen Aufarbeitung. Es konnte aufgezeigt werden, dass klinisch kaum Unterschiede zwischen FA und CB vorhanden sind.

Aufgrund der wahrscheinlich unterschiedlichen Pathogenese kann eine Unterscheidung hinsichtlich eines antiallergischen Therapieansatzes bei FA dennoch sinnvoll sein. Ob eine Differenzierung von FA und CB zwingend notwendig ist und ob es im Behandlungserfolg und der Prognose relevante Unterschiede gibt, lässt sich anhand der aktuellen Datenlage nicht bestimmen. Dies sollte Gegenstand weiterer Forschung sein.

## V. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde eine retrospektive Datenanalyse von 640 Katzen mit Verdacht auf felines Asthma (FA) oder chronische Bronchitis (CB) durchgeführt. Dreiundsiebzig Tiere mit FA und 24 Katzen mit CB erfüllten alle Einschlusskriterien für die Studie. Ein Großteil der Tiere wurde aufgrund von unvollständiger Diagnostik ( $n = 514$ ), Komorbiditäten ( $n = 78$ ) und Vorbehandlungen ( $n = 66$ ) ausgeschlossen. Ziel der Arbeit war es, mögliche Unterschiede zwischen beiden Krankheitsformen hinsichtlich klinischer, radiologischer und labordiagnostischer Parameter zu identifizieren.

Bei Katzen mit FA betrug der Altersmedian sechs Jahre. Bei Tieren mit CB lag es bei siebeneinhalb Jahren ( $p = 0,640$ ). Es gab keine statistisch relevante Geschlechtsprädisposition in beiden Gruppen. Ebenso konnte keine bedeutsame Rasseprädisposition zwischen den Gruppen und im Vergleich mit der Klinikpopulation im gleichen Zeitraum festgestellt werden. Die am häufigsten auftretenden klinischen Symptome in beiden Gruppen waren Husten (95 % FA/96 % CB,  $p = 1,000$ ), pathologische Auskultationsbefunde (82 % FA/79 % CB,  $p = 0,766$ ) und Dyspnoe (73 % FA/79 % CB,  $p = 0,601$ ). Abnorme radiologische Lungenzeichnungen wurden bei 94 % der Katzen mit FA und 91 % mit CB ( $p = 0,629$ ) festgestellt. Dabei dominierten bronchiale (62 % FA/41 % CB) und bronchointerstitielle (26 % FA/23 % CB) Lungenmuster. Eine Eosinophilie im Blutbild war bei Katzen mit FA (40 %) signifikant häufiger vorhanden als bei Katzen mit CB (27 %) ( $p = 0,026$ ). Eine Erythrozytose (37 % FA/29 % CB) trat in beiden Gruppen gehäuft auf. Bei 22 % der Katzen mit FA war die bakteriologische Untersuchung der BALF positiv. In den Proben von fünf Katzen mit FA und sechs Katzen mit CB konnten *Mycoplasma* spp. nachgewiesen werden.

Die Studie konnte aufzeigen, dass eine Unterscheidung von FA und CB durch klinische, labordiagnostische und radiologische Parameter nicht möglich ist. Somit ist die Differenzierung beider Krankheitsbilder durch die Zytologie der Bronchoalveolarlavage nach wie vor als wichtigstes Unterscheidungskriterium anzusehen.

## VI. SUMMARY

The present retrospective study contains a data analysis of 640 cats with suspected feline asthma (FA) or chronic bronchitis (CB). Seventy-three cats with FA and 24 cats with CB met all inclusion criteria for the study. Most cats were excluded because of incomplete diagnostic work-up ( $n = 514$ ), comorbidities ( $n = 78$ ), and pre-treatments ( $n = 66$ ). The aim of the study was to identify possible differences between both disease complexes regarding clinical, radiographic, and laboratory diagnostic parameters.

In cats with FA, the median age was six years. In animals with CB it was seven and a half years ( $p = 0.640$ ). There was no statistically significant predisposition for either sex in both groups. Likewise, no relevant breed predisposition could be detected between groups or in comparison with the clinic population in the same time period. The most common clinical signs in both groups were coughing (95 % FA/96 % CB,  $p = 1.000$ ), pathological sounds on auscultation (82 % FA/79 % CB,  $p = 0.766$ ) and dyspnoea (73 % FA/79 %). CB,  $p = 0.601$ ). Abnormal radiographic changes were found in 94 % of cats with FA and in 91 % with CB ( $p = 0.629$ ), respectively. Bronchial (62 % FA/41 % CB) and bronchointerstitial (26 % FA/23 % CB) lung patterns predominated. Blood eosinophilia was significantly more often found in cats with FA (40 %) than in cats with CB (27 %) ( $p = 0.026$ ). Erythrocytosis (37 % FA/29 % CB) also occurred frequently in both groups. In 22 % of cats with FA bacterial growth in BALF was present. In samples of five cats with FA and in six cats with CB *Mycoplasma* spp. could be detected.

The study indicates that no clinical signs, radiographic findings or laboratory parameters can be used to distinguish between both diseases. Thus, the differentiation of both clinical conditions by cytology of the bronchoalveolar lavage is still considered the most important distinguishing criterion.

## VII. LITERATURVERZEICHNIS

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

Allerton FJW, Leemans J, Tual C, Bernaerts F, Kirschvink N, Clercx C. Correlation of bronchoalveolar eosinophilic percentage with airway responsiveness in cats with chronic bronchial disease. *Journal of Small Animal Practice* 2013; 54: 258-64.

Ballauf B. Tracheobronchialsekret-Zytologie bei Hund und Katze. In: *Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin*. Kraft W DU, ed. Stuttgart: Schattauer Verlag 2005: 322-4.

Baral R. Lower respiratory tract diseases. In: *The cat, clinical medicine and management*. Little S, ed. St Louis: Elsevier 2010: 861-91.

Borak J, Lefkowitz RY. Bronchial hyperresponsiveness. *Occupational Medicine (Oxford, England)* 2016; 66: 95-105.

Busse WW. The relationship of airway hyperresponsiveness and airway inflammation: airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *CHEST Journal* 2010; 138: 4S-10S.

Byers CG, Nishi Dhupa B. Feline bronchial asthma: pathophysiology and diagnosis. *Compendium on continuing education for the practicing veterinarian* 2005; 27: 418-25.

Chandler JC, Lappin MR. Mycoplasmal respiratory infections in small animals: 17 cases (1988-1999). *Journal of the American Animal Hospital Association* 2002; 38: 111-9.

Cherry JD, Taylor-Robinson D, Willers H, Stenhouse AC. A search for mycoplasma infections in patients with chronic bronchitis. *Thorax* 1971; 26: 62-7.

Corcoran B, Foster D, Fuentes VL. Feline asthma syndrome: a retrospective study of the clinical presentation in 29 cats. *Journal of Small Animal Practice* 1995; 36: 481-8.

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. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 1996; 10: 385-400.

Gadbois J, d'Anjou M-A, Dunn M, Alexander K, Beauregard G, D'Astous J, 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). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2009; 234: 367-75.

Hahn H, Specchi S, Masseur I, Reiner C, Benchekroun G, Rechy J, Seiler G, Pey P. The computed tomographic “tree-in-bud” pattern: Characterization and comparison with radiographic and clinical findings in 36 cats. *Veterinary Radiology and Ultrasound* 2018; 59: 32-42.

Hawkins E, Kennedy-Stoskopf S, Levy J, Meuten D, Cullins L, DeNicola D, Tompkins W, Tompkins M. Cytologic characterization of bronchoalveolar lavage fluid collected through an endotracheal tube in cats. *American Journal of Veterinary Research* 1994; 55: 795-802.

Hirt, A. R. Felines Asthma bronchiale - Überblick und neue Erkenntnisse. *Wiener Tierärztliche Monatsschrift* 2003; 90: 110-23.

Hong S-J. The Role of *Mycoplasma pneumoniae* Infection in Asthma. *Allergy, Asthma & Immunology Research* 2012; 4: 59-61.

Hooi KS, Defarges AM, Sanchez AL, Nykamp SG, Weese JS, Abrams-Ogg AC, Bienzle D. Comparison of bronchoscopic and nonbronchoscopic bronchoalveolar lavage in healthy cats. *American Journal of Veterinary Research* 2018; 79: 1209-

16.

Johnson LR, Drazenovich TL. Flexible Bronchoscopy and Bronchoalveolar Lavage in 68 Cats (2001–2006). *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2007; 21: 219-25.

Kirschvink N. Barometric whole body plethysmography and enhanced pause (PENH): How relevant are they? *The Veterinary Journal* 2008; 176: 125-6.

Lee-Fowler T. Feline respiratory disease: What is the role of *Mycoplasma* species? *Journal of Feline Medicine and Surgery* 2014; 16: 563-71.

Lilliehöök I, Tvedten H. Investigation of hypereosinophilia and potential treatments. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 2003; 33: 1359-78.

Moise N, Wiedenkiller D, Yeager A, Blue J, Scarlett J. Clinical, radiographic, and bronchial cytologic features of cats with bronchial disease: 65 cases (1980-1986). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1989; 194: 1467-73.

Moses BL, Spaulding GL. Chronic bronchial disease of the cat. *The Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice* 1985; 15: 929-48.

Nafe LA, DeClue AE, Lee-Fowler TM, Eberhardt JM, Reinero CR. Evaluation of biomarkers in bronchoalveolar lavage fluid for discrimination between asthma and chronic bronchitis in cats. *American Journal of Veterinary Research* 2010; 71: 583-91.

Padrid P, Feldman B, Funk K, Samitz E, Reil D, Cross CE. Cytologic, microbiologic, and biochemical analysis of bronchoalveolar lavage fluid obtained from 24 healthy cats. *American Journal of Veterinary Research* 1991; 52: 1300-7.

Padrid P. Feline asthma: diagnosis and treatment. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 2000; 30: 1279-93.

Padrid P. Chronic bronchitis and asthma in cats. In: Kirks Current Veterinary Therapy XIV. J. D. Bonagura DCT, ed. St Louis, MO, USA: WB Saunders 2009: 650-8.

Padrid P. Kirk's Current Veterinary Therapy XV - E-Book. J. D. Bonagura DCT, ed. St. Louis, Missouri: Elsevier Health Sciences 2013: 673-81.

Padrid PA, Qin Y, Wells TN, Solway J, Camoretti-Mercado B. Sequence and structural analysis of feline interleukin-5 cDNA. American Journal of Veterinary Research 1998; 59: 1263-9.

Reinero C, DeClue A. Feline tracheobronchial disease. In: BSAVA Manual of Canine and Feline Cardiorespiratory Medicine, BSAVA, 2 edn. Fuentes VL, Johnson L, Dennis S, eds. Quedgeley: Wiley 2010: 280-4.

Reinero CR, DeClue AE, Rabinowitz P. Asthma in humans and cats: Is there a common sensitivity to aeroallergens in shared environments? Environmental Research 2009; 109: 634-40.

Reinero CR. Advances in the understanding of pathogenesis, and diagnostics and therapeutics for feline allergic asthma. The Veterinary Journal 2011; 190: 28-33.

Reinero CR, Masseur I, Grobman M, Vientos-Plotts A, Williams K. Perspectives in veterinary medicine: Description and classification of bronchiolar disorders in cats. Journal of Veterinary Internal Medicine 2019; 0

Schulz BS, Richter P, Weber K, Mueller RS, Wess G, Zenker I, Hartmann K. Detection of feline Mycoplasma species in cats with feline asthma and chronic bronchitis. Journal of Feline Medicine and Surgery 2014; 16: 943-9.

Smith S, Dukes-McEwan J. Clinical signs and left atrial size in cats with cardiovascular disease in general practice. Journal of Small Animal Practice 2012; 53: 27-33.

Stockmann C, Fandrey J. Hypoxia-induced erythropoietin production: a paradigm for oxygen-regulated gene expression. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 2006; 33: 968-79.

Takatsu K, Nakajima H. IL-5 and eosinophilia. *Current Opinion in Immunology* 2008; 20: 288-94.

Venema CM, Williams KJ, Gershwin LJ, Reiner CR, Carey SA. Histopathologic and morphometric evaluation of the nasal and pulmonary airways of cats with experimentally induced asthma. *International Archives of Allergy and Immunology* 2013; 160: 365-76.

Ybarra WL, Johnson LR, Drazenovich TL, Johnson EG, Vernau W. Interpretation of Multisegment Bronchoalveolar Lavage in Cats (1/2001–1/2011). *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2012; 26: 1281-7.

## VIII. DANKSAGUNG

Mein größter Dank geht an **Dr. Bianka Schulz**, meiner Doktormutter, für Ihre Hilfe und Unterstützung bei der Entstehung dieser Arbeit. Ihrem Glauben an mich, Ihrem unermüdlichen Engagement, Ihrer Geduld sowie Ihren unbeschreiblichen Motivationsfähigkeiten verdanke ich die erfolgreiche Fertigstellung dieser Dissertation.

Von ganzem Herzen möchte ich mich bei meinen **Eltern** bedanken. Ihrer bedingungslosen Liebe und Unterstützung, habe ich die Fertigstellung dieser Doktorarbeit zu verdanken.

Mein besonderer Dank gilt meiner **Schwester**. Ihre fachliche und moralische Unterstützung bei allen Themen hat mir unendlich viel Kraft gegeben.

Meinem **Freund** möchte ich für die Geduld und Unterstützung danken. Er hat mir immer den Rücken freigehalten.

Meinen **Kollegen und Freunden aus der Medizinischen Kleintierklinik** möchte ich ganz herzlich für die gemeinsame Zeit danken.