

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

**LUNGENFUNKTIONSMESSUNG MITTELS BAROMETRISCHER
GANZKÖRPERPLETHYSMOGRAPHIE ZUR CHARAKTERISIERUNG
DES FUNKTIONELLEN PHÄNOTYPS BEI KATZEN MIT
CHRONISCHEN BRONCHIALERKRANKUNGEN**

von Dr. rer. nat. Jasmin Sandra Weeger

aus München

München 2021

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 der 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/en: Univ.-Prof. Dr. Hermann Ammer

Tag der Promotion: 17. Juli 2021

Meinen Eltern und den Tieren
in größter Dankbarkeit gewidmet.

INHALTSVERZEICHNIS

| | |
|--|-------------|
| ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS..... | VIII |
| I. EINLEITUNG..... | 12 |
| II. LITERATURÜBERSICHT | 14 |
| 1. Erkrankungen der unteren Atemwege der Katze | 14 |
| 1.1 Felines Asthma | 15 |
| 1.2 Chronische Bronchitis | 16 |
| 1.3 Mischformen..... | 16 |
| 1.4 Sonstige Erkrankungen..... | 17 |
| 2. Lungenfunktionstests | 17 |
| 2.1 Tests der Lungenmechanik..... | 18 |
| 2.1.1 Spirometrie..... | 18 |
| 2.1.2 Tidal-Atmung-Fluss-Volumen Schleifen..... | 18 |
| 2.1.3 Lungen-Compliance | 19 |
| 2.1.4 Lungen-Widerstand..... | 20 |
| 2.1.5 Barometrische Ganzkörperplethysmographie | 21 |
| 2.1.6 Forcierte Oszillationstechnik..... | 21 |
| 2.2 Tests des pulmonalen Gasaustauschs | 23 |
| 2.2.1 Diffusionskapazität von Kohlenmonoxid..... | 23 |
| 2.2.2 Arterielle Blutgasanalyse | 23 |
| 2.2.3 Sauerstoff-Spannungs-basierte Indizes | 24 |
| 2.2.4 Pulsoximetrie..... | 25 |
| 2.2.5 End-Tidal Kapnographie | 26 |
| 3. Barometrische Ganzkörperplethysmographie bei Katzen..... | 26 |
| 3.1 Barometrische Ganzkörperplethysmographie bei gesunden Katzen | 27 |

| | | |
|-------------|--|-----------|
| 3.2 | Barometrische Ganzkörperplethysmographie bei Katzen mit Herzwurm-assoziiertes Atemwegserkrankung | 28 |
| 3.3 | Barometrische Ganzkörperplethysmographie bei Katzen mit chronischen Atemwegserkrankungen | 28 |
| 3.3.1 | Einfluss von Medikamenten..... | 29 |
| 3.3.2 | Einfluss von Bronchoprovokation..... | 29 |
| III. | MATERIAL UND METHODEN..... | 32 |
| 1. | Material | 32 |
| 1.1 | Studienpopulation..... | 32 |
| 1.1.1 | Klinische Symptomatik | 32 |
| 1.1.2 | Röntgenaufnahmen..... | 32 |
| 1.1.3 | Blutuntersuchungen..... | 32 |
| 1.1.4 | Zytologie der bronchoalveolären Lavage-Flüssigkeit..... | 33 |
| 1.1.5 | Bakteriologische Untersuchungen..... | 33 |
| 1.1.6 | Parasitologische Untersuchungen | 34 |
| 2. | Methoden | 34 |
| 2.1 | Studienaufbau | 34 |
| 2.2 | Ganzkörperplethysmographie..... | 35 |
| 2.2.1 | Atemfrequenz | 35 |
| 2.2.2 | Inspirationszeit | 35 |
| 2.2.3 | Expirationszeit | 35 |
| 2.2.4 | Tidalvolumen | 35 |
| 2.2.5 | Minutenvolumen | 36 |
| 2.2.6 | Inspiratorischer Spitzenfluss | 36 |
| 2.2.7 | Expiratorischer Spitzenfluss | 36 |
| 2.2.8 | Expiratorischer Fluss bei 50% des ausgeatmeten Volumens | 36 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 2.2.9 | Quotient aus expiratorischem Spitzenfluss und expiratorischem Fluss bei 50% des ausgeatmeten Volumens..... | 37 |
| 2.2.10 | Relaxationszeit..... | 37 |
| 2.2.11 | Endinspiratorische Pause..... | 37 |
| 2.2.12 | Endexpiratorische Pause..... | 37 |
| 2.2.13 | Pause..... | 37 |
| 2.2.14 | Verstärkte Pause..... | 38 |
| 2.2.15 | Zeitspanne der Pause..... | 38 |
| 3 | Statistik..... | 38 |
| IV. | ERGEBNISSE | 40 |
| 1. | Studienpopulation..... | 40 |
| 1.1 | Alter..... | 40 |
| 1.2 | Geschlecht..... | 40 |
| 1.3 | Körpergewicht..... | 41 |
| 2. | Klinische Symptomatik..... | 42 |
| 3. | Röntgenuntersuchung..... | 42 |
| 4. | Blutuntersuchung..... | 44 |
| 5. | Zytologie..... | 44 |
| 6. | Plethysmographie..... | 45 |
| 6.1 | Endinspiratorische Pause..... | 46 |
| 6.2 | Verstärkte Pause..... | 47 |
| 6.3 | Zeitspanne der Pause..... | 47 |
| 6.4 | Atemfrequenz..... | 48 |
| 6.5 | Relaxationszeit..... | 49 |
| 6.6 | Inspirationszeit..... | 49 |
| 6.7 | Expirationszeit..... | 50 |

| | | |
|--------------|---|-----------|
| 6.8 | Tidalvolumen..... | 50 |
| 6.9 | Minutenvolumen..... | 51 |
| 6.10 | Inspiratorischer Spitzenfluss..... | 52 |
| 6.11 | Expiratorischer Spitzenfluss | 52 |
| 6.12 | Expiratorischer Fluss bei 50% ausgeatmetem Volumen..... | 53 |
| 6.13 | Quotient aus expiratorischem Spitzenfluss und expiratorischem Fluss bei 50% ausgeatmetem Volumen..... | 53 |
| 6.14 | Endexpiratorische Pause | 54 |
| 6.15 | Pause..... | 54 |
| V. | DISKUSSION..... | 56 |
| VI. | SCHLUSSFOLGERUNG | 64 |
| VII. | ZUSAMMENFASSUNG..... | 66 |
| VIII. | SUMMARY..... | 68 |
| IX. | ABBILDUNGSVERZEICHNIS..... | 70 |
| X. | TABELLENVERZEICHNIS..... | 72 |
| XI. | LITERATURVERZEICHNIS | 74 |
| XII. | DANKSAGUNG..... | 86 |

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

| | |
|----------------|---|
| ALI | A cute L ung I njury, akute Lungenverletzung |
| ALT | A lanin- A mino- T ransferase |
| AP | A lkalische P hosphatase |
| AMP | A denosin-5- M onophosphat |
| AR | A irway R esistance, Atemwegswiderstand |
| ARDS | A cute R espiratory D istress S yndrome |
| BALF | B roncho- A lveolar- L avage- F lüssigkeit |
| BASO% | Anteil bas ophiler Granulozyten in Prozent |
| BASO# | Anzahl bas ophiler Granulozyten |
| BWBP | B arometric W hole- B ody P lethysmography, Barometrische Ganzkörperplethysmographie |
| Ca | C alcium |
| CB | C hronische B ronchitis |
| CD4+ | C luster der D ifferenzierung 4 + |
| Comp | Umrechnungsfaktor von Luftfluss zu Atemfluss des Tieres |
| COPD | C hronic O bstructive P ulmonary D isease, chronisch obstruktive Lungenerkrankung |
| C _L | L ungen C ompliance (L/cm H ₂ O) |
| Cl | C hlorid |
| CT | C omputer- T omographie |
| DLCO | D iffusionskapazität von Kohlenmonoxid (CO) |
| EEP | E nd- E xpiratorische P ause (Millisekunden) |
| EF50 | E xpiratorischer F luss bei 50 % ausgeatmeten Volumen (mL/Sekunde) |
| EIP | E nd- I nspiratorische P ause (Millisekunden) |
| EO% | Anteil e osinophiler Granulozyten in Prozent |

| | |
|-------------------|--|
| EO# | Anzahl e osinophiler Granulozyten |
| EtCO ₂ | Ausgeatmete Luft mit Maximalgehalt an Kohlendioxid (CO ₂) |
| f | Atemfrequenz (Zyklen/Minute) |
| FA | F elines A sthma |
| FIO ₂ | I nspiratorische Sauerstoff (O ₂)-Fraktion |
| FLAD | F eline L ower A irway D isease, feline untere Atemwegserkrankung |
| FOT | F orcierte O szillationstechnik |
| HARD | Herzwurm-assoziierte Atemwegserkrankung |
| HC | H ealthy C ats, gesunde Katzen |
| HCT | H ämatokrit |
| HFR | H igh F luorescence R eticulocytes, stark fluoreszierende Retikulozyten |
| HGB | H ämoglobin |
| IgE | I mmunglobulin- E |
| IL | I nterleukine |
| IRF | I mmature R eticulocyte F raction, Fraktion der unreifen Retikulozyten |
| K | K alium |
| kg | K ilogramm |
| LFR | L ow F luorescence R eticulocytes, wenig fluoreszierende Retikulozyten |
| LYMPH% | Anteil L ymphozyten in Prozent |
| LYMPH# | Anzahl L ymphozyten |
| m | männlich |
| MCH | M ean C orpuscular H emoglobin, mittleres korpuskuläres Hämoglobin |
| MCHC | M ean C orpuscular H emoglobin C oncentration, mittlere korpuskuläre Hämoglobin-Konzentration |
| MCV | M ean C orpuscular V olume, mittleres Zellvolumen |
| MFR | M edium F luorescence R eticulocytes, mäßig stark fluoreszierende Retikulozyten |
| MHC II | M ajor H istocompatibility C omplex II, |

| | |
|-------------------|---|
| | großer Histokompatibilitätskomplex II |
| mk | männlich kastriert |
| mL | Milliliter |
| mm Hg | Millimeter Quecksilber |
| MONO% | Anteil Monozyten in Prozent |
| MONO# | Anzahl Monozyten |
| MV | Minutenvolumen (mL/Minute) |
| MV/KGW | Minutenvolumen nach Körpergewicht (mL/Minute/kg) |
| µL | Mikroliter |
| Na | Natrium |
| NEUT% | Anteil neutrophiler Granulozyten in Prozent |
| NEUT# | Anzahl neutrophiler Granulozyten |
| nm | Nanometer |
| P | Phosphat |
| PaO ₂ | Partialdruck arterieller Sauerstoff (O₂) |
| PAO ₂ | Partialdruck alveolärer Sauerstoff (O₂) |
| PaCO ₂ | Partialdruck arterielles Kohlendioxid (CO₂) |
| PAU | Pause |
| PCR | Polymerase Chain Reaction , Polymerase-Kettenreaktion |
| PEF | Peak Expiratory Flow (mL/Sekunde), expiratorischer Spitzenfluss |
| PEF/KGW | Peak Expiratory Flow/Körpergewicht |
| PEF/EF50 | Peak Expiratory Flow/Expiratory Flow bei 50% ausgeatmetem Volumen |
| Penh | Pause enhanced (Penh=(PEF/PIF)-PAU)), verstärkte Pause |
| PF | Pulmonary Function , Lungenfunktion |
| PIF | Peak Inspiratory Flow (mL/Sekunde), inspiratorischer Spitzenfluss |
| PIF/KGW | Peak Inspiratory Flow/Körpergewicht |
| PFT | Pulmonary Function Testing , Lungenfunktionstest |

| | |
|------------------|--|
| PLT | P latelets, Thrombozyten |
| pTBFVL | pseudo-tidale Atemfluss-Volumen-Schleifen-Indizes |
| RBC | R ed B lood C ells, Erythrozyten |
| RDW-CV | Variationskoeffizient der Erythrozytengröße in Prozent |
| RDW-SD | Variabilität der Erythrozytengröße |
| RET% | Anteil R etikulozyten in Prozent |
| RET# | Anzahl R etikulozyten |
| RH | R elative H umidity (%), relative Luftfeuchtigkeit |
| R _L | L ung R esistance (cm H ₂ O/L/Sekunde), Lungenwiderstand |
| SEM | S tandard E rror of the M ean, Standardfehler |
| SpO ₂ | Sauerstoff (O ₂)-Sättigung |
| spp. | Spezies (Plural) |
| Te | T ime of e xpiration, Expirationszeit (Sekunden) |
| TH | T - H elferzellen |
| Ti | T ime of i nspiration, Inspirationszeit (Sekunden) |
| TP | T ime of P ause (% = Prozentsatz des Atems beim Übergang von der Expiration zur Inspiration), Zeitspanne der Pause |
| Tr | T ime of r elaxation (Millisekunden, i.e. der Zeitpunkt, an dem 65% des Tidalvolumens ausgeatmet sind), Zeitspanne der Entspannung |
| TV | T idalvolumen (mL) |
| TV/KGW | T idalvolumen nach K örpergewicht (mL/kg) |
| V/Q | V entilation/ P erfusion-Verhältnis |
| VHS | V ertical H eart S core, Maß für die Herzgröße |
| w | weiblich |
| WBC | W hite B lood C ells, Leukozyten |
| wk | weiblich kastriert |

I. EINLEITUNG

Bei Katzen sind Erkrankungen der unteren Atemwege (Feline Lower Airway Disease, FLAD) wie felines Asthma (FA) und chronische Bronchitis (CB) sehr häufig. Diese Erkrankungen gehen oft mit einer Einschränkung der Lungenfunktion einher. Um die Lungenfunktion zu diagnostischen und Zwecken und zum Therapiemonitoring genauer zu untersuchen, sind Lungenfunktionstests (Pulmonary Function Tests, PFTs) in der Humanmedizin weit verbreitet (Crapo 1994). Mit ihrer Hilfe können objektive Informationen über das Atmungssystem gewonnen werden, um Anomalien und pathophysiologische Veränderungen des Atmungstraktes besser zu verstehen (Crapo 1994). PFTs werden bereits standardmäßig in der Humanmedizin, der Sportmedizin und der Arbeitsmedizin eingesetzt. Auch in der Veterinärmedizin werden PFTs zur Beurteilung von Patienten mit Atemwegserkrankungen und zur Anästhesie- und Therapieüberwachung genutzt (Haskins 1992). Technische Fortschritte und Modifikationen haben es möglich gemacht, dass PFTs auch in der Veterinärmedizin in größerem Umfang eingesetzt werden können, obwohl die Patienten nicht in der gleichen Weise kooperieren können wie in der Humanmedizin. (Balakrishnan and Tong 2020).

Lungenfunktionstests werden in zwei Hauptkategorien unterteilt: Tests zur Überprüfung der Lungenmechanik und Tests zur Messung des Lungengasaustausches. Zu den Tests der Lungenmechanik gehören Spirometrie, Flussschleifen für die Tidalatmung, Lungencompliance, Lungenwiderstand, Ganzkörperplethysmographie und die Technik der forcierten Oszillation. Zu den Tests des Lungengasaustauschs gehören die Diffusionskapazität von Kohlenmonoxid, die arterielle Blutgasmessung, Indizes auf Basis der Sauerstoffspannung, Pulsoximetrie und endtidale Kapnographie.

Die barometrische Ganzkörperplethysmographie (barometric whole body plethysmography, BWBP) gewinnt in der Veterinärmedizin zum Informationsgewinn bei Tieren mit chronischen Bronchialerkrankungen zunehmend an Bedeutung. Diverse Studien versuchten durch den Einsatz der BWBP die Lungenfunktion bei Katzen mit FLAD besser zu verstehen. Es gibt bisher jedoch keine

publizierten Daten zur Lungenfunktion bei Katzen mit FA und CB, die mit BWBP gemessen wurden, ohne die Durchführung einer Bronchoprovokationsprobe.

Ziel dieser Studie war daher die Charakterisierung der Lungenfunktion von Katzen mit felinem Asthma und chronischer Bronchitis im Vergleich miteinander und mit gesunden Tieren mittels barometrischer Ganzkörperplethysmographie, ohne den Einsatz von Bronchoprovokation.

II. LITERATURÜBERSICHT

1. Erkrankungen der unteren Atemwege der Katze

Etwa ein Prozent der bei uns lebenden Hauskatzen sind von Erkrankungen der unteren Atemwege (Feline Lower Airway Disease, FLAD) betroffen (Allerton et al. 2013). Die häufigsten chronischen Atemwegserkrankungen bei Katzen sind felines Asthma (FA) und chronische Bronchitis (CB). Als Ursache für FA wird eine allergische Überempfindlichkeitsreaktion vom Typ 1 vermutet, die durch eosinophile Entzündung, bronchiale Übererregbarkeit, reversible Atemwegsobstruktion, erhöhte Schleimproduktion, Bronchialwandödem und Hypertrophie der glatten Muskulatur gekennzeichnet ist (Moses and Spaulding 1985; Dye 1992). CB ist durch eine neutrophile Entzündung der Atemwege mit lokalem Ödem, Hypertrophie von Becherzellen und Schleimhäuten, und erhöhter Schleimproduktion charakterisiert (Moses and Spaulding 1985).

Hauptsymptome der entzündlichen Bronchialerkrankungen sind Husten, Atemgeräusche und Dyspnoe. Das Ausmaß der Erkrankung reicht von leichten chronischen Symptomen bis zum Status asthmaticus mit Zyanose und akuter Atemnot. Veränderungen der Atemfrequenz und der Atemarbeit sind Indikatoren für eine Atemwegserkrankung (Dye 1992; Corcoran, Foster, and Fuentes 1995).

In der Humanmedizin sind die Unterschiede zwischen Asthma und chronischer Bronchitis, einer Komponente der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD), gut bekannt. Asthma wird häufig im Kindesalter diagnostiziert, während COPD meist bei Patienten über 50 Jahren auftritt. Asthma wird in der Regel durch Allergien ausgelöst, während die COPD oft durch Rauchen oder Schadstoffbelastung verursacht wird. Der Verlauf von Asthma ist typischerweise durch einen Wechsel von akuten Schüben und symptomlosen Phasen gekennzeichnet, während die COPD durch eine schubweise Verschlimmerung gekennzeichnet ist. Asthma und Bronchitis unterscheiden sich auch in ihrem Ansprechen auf Medikamente. So können Asthmapatienten unter medikamentöser Therapie eine deutliche Verbesserung ihrer klinischen

Anzeichen erfahren, während COPD-Patienten trotz Behandlung meist lebenslang unter einer chronischen Atemwegsobstruktion leiden (Martin and Harrison 2015; Papi et al. 2018).

Die Unterscheidung von Asthma und Bronchitis beruht beim Menschen auf Lungenfunktionstests (Dima et al. 2010), welche bei Katzen nicht ohne weiteres so anwendbar sind. Die Diagnose von FLAD basiert auf dem Ausschluss anderer Ätiologien, wie z. B. parasitärer, infektiöser oder neoplastischer Erkrankungen, in Verbindung mit einem nicht-septischen entzündlichen Infiltrat bei der Entnahme von Atemwegsspülungen. Asthma bei Katzen wird eine vorwiegend eosinophile Entzündung und bei chronischer Bronchitis eine vorwiegend neutrophile Entzündung zugeordnet. Es wurde jedoch über eine ausgeprägte Eosinophilie der Atemwege bei klinisch unauffälligen Katzen berichtet (Padrid et al. 1991; Hawkins et al. 1994), und die Techniken, die zur Entnahme und Auswertung von Atemwegsproben verwendet wurden, waren in verschiedenen Studien uneinheitlich (Dye et al. 1996; Kirschvink, Leemans, Delvaux, Snaps, Clercx, et al. 2007; Wheeldon et al. 1977; Grotheer and Schulz 2019; Hawkins et al. 1994; Hawkins, DeNicola, and Kuehn 1990; Foster et al. 2004).

1.1 Felines Asthma

Als Ursache des FA wird, ähnlich wie beim menschlichen Asthma, eine Überreaktion auf nicht-pathogene Umweltallergene vermutet (Reinero, DeClue, and Rabinowitz 2009). Die Allergene lösen eine Allergiekaskade aus, indem ein Aeroallergen von dendritischen Zellen erkannt und in die tributären Lymphknoten transportiert wird. Über großen Histocompatibilitätskomplex II (Major Histocompatibility Complex II, MHC II) werden sie von den Cluster der Differenzierung 4+ (CD4+)-Rezeptoren nativer T-Helferzellen (TH) gebunden und bewirken so die Freisetzung von Lymphokinen (Interleukine (IL) IL-4, IL-5 und IL-13). Dies führt zu einer TH2-vermittelten Immunantwort. IL-4 stimuliert die Differenzierung von B-Zellen zu Plasmazellen, die spezifische Antikörper (Immunglobulin-E (IgE)) produzieren und bei erneutem Kontakt mit dem Allergen die Mastzelldegranulation und damit die Initiierung der Entzündungskaskade in Gang setzen. Die Aktivierung der Mastzellen bewirkt die Freisetzung von Leukotrienen und Histaminen, die zu einer

erhöhten Gefäßpermeabilität sowie zur Einwanderung von Immunzellen und zur Kontraktion der Bronchialmuskulatur führen. Darüber hinaus setzen die Mastzellen auch IL-5 frei, welches das Wachstum und die Differenzierung eosinophiler Granulozyten steigert. Diese immunologischen Reaktionen führen zu einer langfristigen Verdickung des respiratorischen Epithels, Metaplasien und Schleimhautschäden nehmen zu, wohingegen die mukoziliäre Clearance reduziert ist (Nafe et al. 2010). Das Schleimhautödem resultiert aus der verminderten Gefäßpermeabilität und der Infiltration von Entzündungszellen; die Schleimproduktion steigt durch die Hypertrophie der Becherzellen. Die Folgen von Hypertrophie und Schleimbildung sind Obstruktion der Bronchien, Klappenfunktion und Bildung von Luftsäcken durch mangelnden Luftaustritt beim Ausatmen. Die zusätzliche allergisch bedingte Kontraktion der glatten Muskulatur kann lebensbedrohliche Bronchospasmen auslösen (Corcoran, Foster, and Fuentes 1995; Nafe et al. 2010).

1.2 Chronische Bronchitis

Die CB bei Katzen ist, ähnlich wie bei Hunden eine nicht-septische eitrige Atemwegsentzündung als Reaktion auf einen unbekanntem Insult (Wheeldon et al. 1977), die durch eine chronische neutrophile Entzündung der unteren Atemwege gekennzeichnet ist, im Gegensatz zum felines Asthma, welches mit einer eosinophilen Entzündung einhergeht. Hauptauslöser für chronische Bronchitis beim Menschen ist Zigarettenrauch. Mögliche Auslöser bei Katzen, aber auch beim Menschen sind zurückliegende Atemwegsinfektionen, die zu einer Schädigung des Flimmerepithels und einer erhöhten Schleimproduktion aufgrund chronischer Entzündungsprozesse führen (Kirschvink et al. 2006). Dauerhafte strukturelle Veränderungen in den Atemwegen können sekundäre Bronchitis, Fibrose und Emphysem auslösen (Nafe et al. 2010).

1.3 Mischformen

Derzeit ist die Ätiopathogenese der natürlich vorkommenden Erkrankungen noch nicht ausreichend geklärt, und es ist unklar, ob Asthma und chronische Bronchitis bei Katzen separate Erkrankungen

oder Teil eines Spektrums von Erkrankungen sind, die auf Entzündungen zurückzuführen sind. Mit Ausnahme einiger Forscher, die ein jüngeres Alter bei Katzen mit Eosinophilie der Atemwege feststellten, haben frühere Studien, die klinische Befunde bei Katzen mit natürlich auftretenden Erkrankungen auswerteten, keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen Katzen mit Asthma und solchen mit chronischer Bronchitis festgestellt. Etwa ein Viertel der Katzen mit FLAD sind von sogenannten Mischinfektionen mit einem Anteil neutrophiler Granulozyten und einem Anteil eosinophiler Granulozyten betroffen (Lee et al. 2020).

1.4 Sonstige Erkrankungen

Neben FA und CB sind auch andere Ursachen für Hustenepisoden oder Dyspnoe bei der Katze bekannt. Bei Freigängerkatzen können je nach Aufenthaltsort Lungenparasiten wie *Aelurostrongylus abstrusus*, *Capillaria sp.*, *Troglostrongylus brevior* oder *Praragonimus kellicotti* (Lungenegel) Atemprobleme verursachen (Taubert et al. 2009). Eine weitere parasitäre Ursache könnte eine Herzwurminfektion mit *Dirofilaria immitis* sein (Rishniw 2017). Darüber hinaus könnten bakterielle Infektionen mit *Bordetella bronchiseptica*, Mykoplasmen oder selten auch Mykosen respiratorische Symptome verursachen (Foster and Martin 2011). Bei den Viren sollten feline Caliciviren, feline Herpesviren und Inflenzaviren als Ursachen in Betracht gezogen werden (Foster and Martin 2011). Neoplasien und intrathorakale Ergüsse sowie Fremdkörper können ebenfalls Husten und Dyspnoe verursachen und auch Herzerkrankungen gehen häufig mit Dyspnoe und Polypnoe einher.

2. Lungenfunktionstests

Lungenfunktionstests (Pulmonary function tests, PFT) sind ein wichtiges Instrument zur Diagnostik, welche in der Human- und Veterinärmedizin weit verbreitet sind. In der Veterinärmedizin werden PFTs immer leichter verfügbar und können sich als nicht-invasives Diagnostikinstrument als nützlich erweisen (Balakrishnan and King 2014; Balakrishnan and Tong 2020).

2.1 Tests der Lungenmechanik

2.1.1 Spirometrie

Einer der grundlegendsten Lungenfunktionstests ist die Messung des Luftvolumens oder der Geschwindigkeit des Luftstroms in die Atemwege hinein und wieder heraus. Die Spirometrie wird klassischerweise zum Nachweis von obstruktiven Atemwegserkrankungen in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt (Crapo 1994; Morris 1976; Zibrak, O'Donnell, and Marton 1990). Trachealkollaps, brachyzephe Atemwegserkrankungen und Erkrankungen der unteren Atemwege bei Katzen werden zunehmend durch Spirometrie abgeklärt. Die Spirometrie wird auch häufig zur Überwachung der Ventilation bei anästhesierten Patienten oder nach einer Narkose eingesetzt (Haskins 1992). Die Spirometrie-Messung kann mit einem mobilen Spirometer oder einem Pneumotachographen durchgeführt werden. Der Pneumotachograph kann Flussraten und die Dauer der verschiedenen Segmente eines Atemzuges messen. Zu den Messparametern gehören die Inspirations- (Inspiration Time, TI) und Expirationszeit (Expiration Time, TE), das Tidalvolumen (Tidal Volume, VT) sowie der inspiratorische (Peak Inspiratory Flow, PIF) und expiratorische Spitzenfluss (Peak Expiratory Flow, PEF) (Crapo 1994; Gilbert and Auchincloss 1985).

2.1.2 Tidal-Atmung-Fluss-Volumen Schleifen

Eine grafische Darstellung der Beziehung zwischen den dynamischen Parametern des Atemflusses und -volumens während der verschiedenen Phasen der Inspiration und Expiration ist die Fluss-Volumen-Schleife (Morris and Lane 1981). Atemwegsobstruktionen können so identifiziert werden (Adamama-Moraitou et al. 2010; Morris and Lane 1981). Bei Kleintierpatienten wird die Funktion der Atemwege während der Tidal-Atmung durch die Analyse von Luftstrommustern und Wellenformen unter Verwendung einer Gesichtsmaske beurteilt. Die Patienten sind während der Messung möglichst ruhig und nicht sediert und sollten sich in einer nicht stressigen Umgebung mit Raumluft befinden. Die enganliegende Gesichtsmaske muss in einer geeigneten Größe ausgewählt und über den Mund, einschließlich der Lippenkommissuren, gelegt werden. Der Pneumotachograph wird zusammen mit einem X-Y-Schreiber zur Aufzeichnung eines Diagramms verwendet, um den Zusammenhang

zwischen Luftstrom, Volumen und Zeit zu dokumentieren (McKiernan, Dye, and Rozanski 1993; Adamama-Moraitou et al. 2010; Pardali et al. 2010).

Während der Spontanatmung ist der inspiratorische Arm der Schleife negativ und der expiratorische Arm positiv (Morris and Lane 1981). Die Analyse der Schleifen umfasst qualitative und quantitative Parameter. Fixe Obstruktionen der oberen Atemwege, wie z. B. eine Larynxparalyse, eine Neoplasie oder ein Atemwegskollaps im Endstadium, verursachen Einschränkungen des Luftstroms (Abflachung) im inspiratorischen und expiratorischen Teil der Schleifen (Pardali et al. 2010; Adamama-Moraitou et al. 2013; Adamama-Moraitou et al. 2010). Katzen mit bronchialen Erkrankungen haben ein erhöhtes Verhältnis von TE zu TI, niedrigere expiratorische Flussraten, eine reduzierte Fläche unter der Gesamt- und Spitzenexpirationsflusskurve und eine reduzierte Tidalatmung (McKiernan, Dye, and Rozanski 1993; Dye et al. 1996). Mittels Messung des Expirationsflusses können gesunde Hunde von Hunden unterschieden werden, die klinisch von einem Trachealkollaps betroffen sind (Pardali et al. 2010).

2.1.3 Lungen-Compliance

Zu den traditionellen Messungen der Lungenmechanik gehören Messungen der Lungen-Compliance (C_L) und des Lungenwiderstands (Lung resistance, R_L). Diese Parameter liefern Informationen über die Elastizität der Lunge sowie die Funktion und Größe der Atemwege. Luftflussraten, Tidalvolumen und Pleuradruck sind wesentlich für die Berechnung der Lungenmechanik (Mauderly 1974).

Die Lungen-Compliance ist ein Maß für die Elastizität des Lungenparenchyms und wird in L/cm H₂O angegeben. Je höher der Compliance-Wert ist, desto leichter lässt sich die Lunge mit Luft aufblasen. Es ist daher offensichtlich, dass der tatsächliche C_L -Wert größenabhängig ist. Die C_L kann auf der Grundlage des Körpergewichts oder des Lungenvolumens (spezifische Compliance) berechnet werden (Rozanski and Hoffman 1999). Sie wird routinemäßig während der Überdruckbeatmung bei tierärztlichen Patienten überwacht. Bei einer Änderung des Atemwegsdrucks wird sie als Änderung des Lungenvolumens beschrieben (Laxminarayan et al. 1978). Die gemessenen Werte bei tierärztlichen Patienten spiegeln die Compliance der Lunge und der Thoraxwand wider. Die pulmonale Compliance wird üblicherweise bei intubierten Patienten gemessen, wobei der

Ösophagusdruck als Annäherung an den intrapleurale Druck zur Berechnung des späten transpulmonalen Drucks gemessen wird. Zur Messung der CL werden ein Pneumotachometer, welches die Atemvolumina aufzeichnet, und ein am Ende des Endotrachealtubus angebrachter Druckwandler benötigt. An Punkten mit fehlendem Gasfluss sind die an den Atemwegen gemessenen Drücke gleichzusetzen mit den Alveolardrücken (Stobie et al. 1995).

C_L ist entweder ein statischer oder ein dynamischer Parameter und hängt sehr stark von der Größe des Patienten ab (Laxminarayan et al. 1978; Clark, Jones, and Clark 1977). Die statische Compliance ist definiert als die Volumenänderung bei einer gegebenen Änderung des transpulmonalen Drucks bei einem Gasfluss von Null, die dynamische Compliance ist definiert als die Volumenänderung bei einer gegebenen Änderung des transpulmonalen Drucks während des aktiven Gasflusses, wie z. B. während der Inspiration und Expiration bei Tieren mit Überdruckbeatmung. Jeder Krankheitsprozess, der das Lungenparenchym beeinträchtigt, beeinflusst die Lungencompliance. Bei Krankheitszuständen wie akutem Atemnotsyndrom (ARDS), Lungenentzündung, Lungenkontusion, Lungenfibrose oder Lungenödem (kardiogen und nicht-kardiogen) ist die Lungen-Compliance reduziert (Stahl et al. 2006; Stobie et al. 1995).

2.1.4 Lungen-Widerstand

Der Lungenwiderstand (Lung Resistance, R_L) ist ein Maß für die Höhe des Drucks und wird in $\text{cm H}_2\text{O/L/sec}$ angegeben. R_L dokumentiert die nicht-elastische Komponente des Atemschutzsystems und ist abhängig von den nicht wahrnehmbaren Komponenten des Atmungssystems (der Luftwege). Widerstandswerte können mit der volumetrischen Methode gemessen werden, bei der die Flussrate und der Luftdruck an Punkten mit gleichem Volumen verändert werden. Der R_L wird verwendet, um die Durchgängigkeit der kleinen, tief in der Lunge liegenden Bronchien zu analysieren. Erhöhungen der R_L spiegeln Verengungen in den Atemwegen wider. Die Messung des R_L wird mit denselben Geräten durchgeführt wie die Messung der dynamischen C_L . In der gesunden Lunge ist der Atemwegwiderstand so gering, dass ein Luftstrom während der Spontanatmung oder während Atemzügen mit positivem Druck problemlos möglich ist. Wie die Compliance ist auch der Widerstand vom Körpergewicht abhängig: Bei größeren Tieren sind größere Flussraten für eine bestimmte

Änderung des Atemwegsdrucks zu erwarten. Zu den pathologischen Zuständen mit erhöhtem Atemwegswiderstand gehören solche, die den Luftstrom in den kleinen Bronchien behindern, wie z. B. chronische Bronchitis bei Hunden und Erkrankungen der unteren Atemwege bei Katzen (Bronchitis oder Asthma) (Dye et al. 1996).

2.1.5 Barometrische Ganzkörperplethysmographie

Eine weitere nicht-invasive Methode zur Messung der Lungenfunktion ist die Technik der barometrischen Ganzkörperplethysmographie (Barometric Whole Body Plethysmography, BWBP), die in den 1950er Jahren entwickelt wurde. In der Human-Pulmonologie wird die BWBP zur Messung des absoluten Lungenvolumens und des Atemwegswiderstandes verwendet, weshalb diese Methode in der Humanmedizin als Goldstandard zur Bestimmung des Lungenvolumens bei Atemwegsobstruktionen gilt (Bedenice et al. 2006; Hoffman 2007).

Bei der BWBP wird das Tier in eine abgedichtete Kammer mit voreingestelltem Bias-Flow gelegt, der eine CO₂-Anreicherung in der Kammer über den Ein- und Auslass verhindert. Während der Atmung kommt es zu barometrischen Druckschwankungen, die proportional zum Tidalvolumen (VT) sind. Ausgeatmete Luft erzeugt eine größere Druckänderung als eingeatmete Luft, da sie feuchter und wärmer ist. Da die Tiere in einer Ganzkörperkammer sitzen, werden die Parameter als Pseudostrom und Pseudovolumen geschätzt. Aufgezeichnete Parameter für die Tidalatmung sind Atemfrequenz (respiratory rate, RR), Pseudofluss (inspiratorischer Spitzenfluss, PIF; expiratorischer Spitzenfluss, PEF), Pseudovolumen und zeitbezogene Variablen (Relaxationszeit, RT), sowie daraus errechnet die verstärkte Pause (Penh) (Kirschvink et al. 2006; Lin, Lee, and Liu 2014) (Abbildung 1).

2.1.6 Forcierte Oszillationstechnik

Die forcierte Oszillationstechnik (FOT) ist eine nicht-invasive Methode zur Messung der Atemmechanik und liefert Informationen über die mechanischen Eigenschaften des Atmungssystems. Dazu wird die normale Atmung von Druckschwingungen mit kleinen Amplituden überlagert, um Atemwegswiderstand und Reaktanz zu messen. Im Gegensatz zur Spirometrie erfordert die FOT nur

passive Mitarbeit und keine forcierten Expirationsmanöver (Oostveen et al. 2003; Balakrishnan and Tong 2020).

Die FOT basiert auf sinusförmigen Schallwellen einzelner Frequenzen, die von einem Lautsprecher erzeugt werden, wobei die höheren Frequenzen die größeren, die niedrigeren Frequenzen die kleineren Atemwege und das Lungenparenchym reflektieren. Besonders bei niedrigen Frequenzen ist die FOT empfindlich gegenüber Atemwegsobstruktionen, erlaubt jedoch keine Differenzierung zwischen obstruktiven und reaktiven Lungenerkrankungen. Die Sensitivität der FOT ist ähnlich wie die der Spirometrie. Aufgrund der geringeren Anforderungen an die Mitarbeit des Patienten ist diese Methode besser geeignet für die Überwachung der Atemmechanik während der mechanischen Beatmung und im Schlaf (Balakrishnan and Tong 2020; Oostveen et al. 2003). Auch in der Veterinärmedizin wurden bereits zahlreiche Studien mit FOT durchgeführt (Clercx et al. 1993; Gustin et al. 1988; Reinhold 1997; Close, Reinhold, and Lekeux 1994; Gustin et al. 1990; Hall et al. 1990; Onmaz, Stoklas-Schmidt, and van den Hoven 2013). So wurden Widerstand und Reaktanz des gesamten Atmungssystems bei verschiedenen Frequenzen an gesunden Beaglen (Clercx et al. 1993) und gesunden Kälbern (Gustin et al. 1988; Close, Reinhold, and Lekeux 1994) gemessen. Dabei wurde der Einfluss der Körperhaltung des Hundes, die Position seines Kopfes, die Linearität des Atmungssystems, die Reproduzierbarkeit der Methode und die Auswirkungen von Obstruktionen der oberen und unteren Atemwege untersucht. Es zeigte sich, dass die Körperhaltung einen Einfluss auf die Messung hatte, ebenso wie Trachealkompression und Atemwegsobstruktion (Clercx et al. 1993). Bei gesunden Kälbern nimmt der Widerstand mit steigender Frequenz zu (Gustin et al. 1988). Darüber hinaus wurde die forcierte Oszillationstechnik verwendet, um die Lungenfunktion bei Bullen während eines natürlich erworbenen pulmonal-gastrointestinalen Krankheitskomplexes, bekannt als „Shipping Fever“, und während der Behandlung mit zwei verschiedenen Antibiotika zu untersuchen. Die Ergebnisse zeigten, dass moderates „Shipping Fever“ eine akute Obstruktion der kleinen und großen Atemwege induziert, die auf eine angemessene antibiotische Therapie anspricht (Gustin et al. 1990). Auch an Equiden wurden FOT-Messungen durchgeführt: bei Ponys wurde in einer Studie der Atemwiderstand vor und nach Diagnose und Therapie von Veränderungen aufgrund von Kehlkopf-Hemiplegie durchgeführt und in den Messergebnissen bestätigt (Hall et al. 1990), bei Pferden konnte

der Einfluss von Umwelt- und Managementfaktoren auf die FOT Messung nachgewiesen werden (Onmaz, Stoklas-Schmidt, and van den Hoven 2013).

2.2 Tests des pulmonalen Gasaustauschs

2.2.1 Diffusionskapazität von Kohlenmonoxid

Durch die Messung der Diffusionskapazität von Kohlenmonoxid (DLCO) wird die Diffusion von CO durch die Alveolar-Kapillarmembran untersucht, wodurch dieser weit verbreitete PFT wichtige Informationen zum pulmonalen Gastransfer liefert (Saydain et al. 2004). Dieser Test basiert auf dem Prinzip der erhöhten Affinität des Hämoglobins zur bevorzugten Bindung mit Kohlenmonoxid im Vergleich zu Sauerstoff. Die Auswertung des Tests erfolgt in Verbindung mit der Spirometrie und den Lungenvolumina (Balakrishnan and Tong 2020). Routinemessungen werden um den Hämoglobinwert bereinigt, andere physiologische Schwankungen werden dabei vermieden (American-Thoracic-Society 1995; Crapo, Jensen, and Wanger 2001; Smith and Rankin 1969).

Die DLCO-Methode eignet sich nicht für die eindeutige Diagnosestellung einer Erkrankung, sondern eher für eine Aussage über deren Schweregrad, z. B. bei Neoplasien, interstitieller Lungenerkrankung und schwerer pulmonaler Hypertonie (Balakrishnan and Tong 2020). Krankheiten, für die eine hohe DLCO typisch ist, sind Asthma, Adipositas und intrakardiale Shunts von links nach rechts (Coulter and Stoller 2000; Collard et al. 1994; Biring et al. 1999; Meisner and Hugh-Jones 1968). Eine niedrige DLCO kann ein Hinweis auf eine parenchymale pulmonale oder vaskuläre Dysfunktion sein (American-Thoracic-Society 1995).

2.2.2 Arterielle Blutgasanalyse

Die arterielle Blutgasanalyse gilt als Goldstandard für die Bewertung der Oxygenierung und Ventilation (Gonzalez and Waddell 2016). Mit Hilfe von tragbaren und kostengünstigen Geräten wird sie in der Tiermedizin häufig zur Bestimmung von klinischen Stoffwechsel-Säure-Basen- und Atemwegserkrankungen eingesetzt (Proulx 1999).

Arteriell Blutgas kann bei wachen Hunden und Katzen aus der Arteria Femoralis, sowie beim Hund zusätzlich noch aus der Pulmonal-Arterie oder der Arteria carotis gewonnen werden (Ilkiw, Rose, and Martin 1991).

Typische Messwerte der Blutgasanalyse sind der Partialdruck von arteriellem Sauerstoff (PaO_2), der Partialdruck von arteriellem Kohlendioxid (PaCO_2) und der arterielle pH-Wert (Gonzalez and Waddell 2016). Alle anderen Parameter des Säure-Basen-Haushalts einschließlich Bikarbonat und Basenüberschuss werden nicht direkt gemessen, sondern aus den gemessenen Parametern berechnet. Zur Beurteilung der Oxygenierung können nur arterielle Proben verwendet werden (Irizarry and Reiss 2009). Die Oxygenierung ist der Prozess, bei dem Sauerstoff passiv aus den Alveolen in das Blut diffundiert. Bei einer Hypoxämie diffundiert nur eine reduzierte Menge an Sauerstoff. Sie ist definiert als eine reduzierte arterielle Sauerstoffspannung (PaO_2) von weniger als 80 Millimeter Quecksilber (mm Hg). Die Hauptursachen für eine Hypoxie können eine verringerte arterielle Sauerstoffspannung (PaO_2) (hypoxische Hypoxie), eine verringerte Sauerstoffversorgung durch verminderten Blutfluss (zirkulatorische/Stagnationshypoxie), eine verringerte Sauerstofftransportkapazität (anämische Hypoxie) oder die Unfähigkeit, Sauerstoff in ausreichender Menge zu nutzen (histotoxische Hypoxie) sein (Balakrishnan and Tong 2020).

2.2.3 Sauerstoff-Spannungs-basierte Indizes

Die Sauerstoffanreicherung des Blutes erfolgt durch Diffusion des Sauerstoffs durch die Alveolar-Kapillarmembran. Diese Diffusion findet jedoch auch bei gesunden Tieren nicht perfekt statt, es werden immer kleine Mengen Blut in die Bronchial- und Pleuralgefäße und den koronarvenösen Kreislauf sowie in die Totraumventilation geschuntet (Cane et al. 1988). Daher gibt es einen physiologischen Unterschied im Sauerstoffpartialdruck zwischen den Alveolen (PAO_2) und dem arteriellen Blut (PaO_2) und damit einen Gradienten von alveolär zu arteriell (A-a), der in normaler Umgebungsluft etwa 5-10 mm Hg beträgt (Balakrishnan and Tong 2020).

Für die Interpretation der sauerstoffspannungsbasierten Indizes gibt es die sogenannte "120er-Regel", die besagt, dass bei gesunden Tieren das PaCO_2 etwa 40 mm Hg und das PaO_2 etwa 80 mm Hg beträgt, was sich zu 120 mm Hg addiert. Ein Wert von weniger als 120 mm Hg deutet auf ein

Ventilation/Perfusion (V/Q)-Missverhältnis hin, dessen Grad umso größer ist, je niedriger der Wert ist (Balakrishnan and Tong 2020). Ein weiterer nützlicher Indikator für den Oxygenierungsstatus ist das Verhältnis von Sauerstoffpartialdruck zu inspiratorischer Sauerstofffraktion ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ (PF)-Verhältnis). Normalerweise liegt PaO_2 bei Raumluft zwischen 180 und 200 mg Hg und FIO_2 bei 0,21, was ein Verhältnis von 400 bis 500 ergibt. Anomalien im PF-Verhältnis können bei jeder Art von schwerem Lungenversagen auftreten (Cane et al. 1988; Fanelli et al. 2013). Sauerstoffspannungsbasierte Indizes sind kein diagnostisches Werkzeug für eine bestimmte Krankheit, aber sie ermöglichen Interpretationen des Schweregrads einer Lungenerkrankung. Mittels des PF-Verhältnisses kann der Schweregrad von akuten Lungenverletzungen (Acute Lung Injury, ALI) oder des akuten Atemnotsyndroms (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS) bei Tieren charakterisiert werden (Fanelli et al. 2013).

2.2.4 Pulsoximetrie

Eine weit verbreitete, nicht-invasive indirekte Methode zur Beurteilung der Sauerstoffversorgung ist die Pulsoximetrie (Hackett 2002; Coghe et al. 1999; Heard 1998). Die Pulsoximetrie wird in der Veterinärmedizin häufig eingesetzt, insbesondere während der Anästhesie und bei Intensivpatienten (Farrell et al. 2019; Uysteyruyst et al. 2000; Koenig, McDonell, and Valverde 2003; Hackett 2002; Quinn, Rasis, and Musk 2013; Whitehair et al. 1990; Norton et al. 1996). Bei der Pulsoximetrie wird die Sauerstoffsättigung (SpO_2) des Hämoglobins spektralphotometrisch gemessen, indem die Haut beleuchtet und die Änderung der Lichtabsorption in sauerstoffangereichertem Blut (Oxyhämoglobin) und sauerstoffarmem Blut (reduziertes Hämoglobin) bei zwei Wellenlängen (660 nm und 940 nm) gemessen wird (Ralston, Webb, and Runciman 1991). Der Sensor des Pulsoximeters erfasst den pulsierenden Blutfluss, was zu einer rhythmischen Variation des Verhältnisses von Oxyhämoglobin zu reduziertem Hämoglobin führt (Balakrishnan and Tong 2020; Heard 1998). Die Pulsoximetrie ist eine kostengünstige und einfach anzuwendende Methode, aber sie ist anfällig für Artefakte und Signalstörungen durch äußere Einflüsse wie Bewegung oder Bluttemperaturunterschiede (Farrell et al. 2019; Ralston, Webb, and Runciman 1991). Mögliche Messstellen für die Sonden bei Hunden und Katzen sind Zunge, Lippe, Ohr, Kniefalte, Zwischenzehenbereich, sowie Präputium oder Vulva.

2.2.5 End-Tidal Kapnographie

Die endtidale Kapnographie ist die Messung des Partialdrucks von Kohlendioxid in ein- und ausgeatmeten Gasen während der phasischen Atmung (Sanders 1989; Kelmer et al. 2009). Die Kapnographie ist ein nicht-invasives Instrument, das in Echtzeit eine kontinuierliche, dynamische Bewertung des Atmungsstatus von Patienten ermöglicht (Nagler and Krauss 2008). Dies ist äußerst wertvoll bei der Überwachung von Tieren unter Vollnarkose oder bei kritisch kranken Tieren, die intubiert oder mechanisch beatmet werden (Sanders 1989; Santos et al. 1994; Sullivan, Kisson, and Goodwin 2005; Kelmer et al. 2009). Basierend auf Infrarotspektroskopie erkennt das Sensorgerät, wie viel CO₂ durch den Endotrachealtubus fließt (O'Connor and Swor 1999; 'Verification of Endotracheal Tube Placement' 2016; Sullivan, Kisson, and Goodwin 2005).

Ein durch Kapnographie erstelltes Kapnogramm besteht typischerweise aus vier verschiedenen Phasen: Phase I ist der Beginn der Ausatmung mit einer Null-Basislinie, in der CO₂-arme atmosphärische Luft aus dem anatomischen Totraum eliminiert wird; Phase II ist die Ausatmung, in der sich CO₂-reiche Luft aus den unteren Atemwegen mit der Totraumluft zu vermischen beginnt. Phase III beschreibt das Ende der Ausatmung, wenn die CO₂-Menge in der Ausatemluft ein CO₂-Plateau (EtCO₂) erreicht und Phase IV die Einatmung, die beginnt, sobald die Ausatmung abgeschlossen ist und in der der CO₂-Spiegel schnell abfällt und die Basislinie wieder auf null bringt (Sanders et al. 1985; Sullivan, Kisson, and Goodwin 2005; Kelmer et al. 2009).

3. Barometrische Ganzkörperplethysmographie bei Katzen

Die Diagnose von FA oder CB basiert in der Regel auf der Auswertung der klinischen Befunde, der Bildgebung (Thorax-Röntgenaufnahmen oder Computertomographie) und der zytologischen Untersuchung der BALF. Studien haben gezeigt, dass sich die klinischen und radiologischen Befunde bei Katzen mit den beiden Entzündungsformen nicht unterscheiden (Grotheer et al. 2020; Lee et al. 2020). In der Humanmedizin stellt die Lungenfunktionsprüfung einen wichtigen Teil der Diagnostik für obstruktive Atemwegserkrankungen dar (Skloot 2017; Gangell et al. 2010; Staitieh and Ioachimescu 2017). In der Veterinärmedizin wird die BWBP als nicht-invasive Technik zur

Bewertung der Lungenmechanik bei Katzen mit entzündlichen Atemwegserkrankungen in Studien zunehmend eingesetzt. Bei der BWBP wird das nicht narkotisierte Tier in eine abgedichtete Kammer mit voreingestelltem Bias-Flow gesetzt und verschiedene Messparameter werden aufgezeichnet und errechnet (Bedenice et al. 2006; Hoffman 2007). Während der Atmung werden barometrische Druckschwankungen proportional zum Tidalvolumen (VT) erzeugt. Zu den aufgezeichneten Parametern gehören Atemfrequenz (RR), Pseudostrom (Spitzeninspirationsstrom, PIF; Spitzenexpirationsstrom, PEF), Pseudovolumen und Relaxationszeit (RT) (Hoffman 2007; Bedenice et al. 2006). Der Atemwegswiderstand wird durch den einheitenlosen Index der Bronchokonstriktion durch die verstärkte Pause (Penh) approximiert (Kirschvink, Leemans, Delvaux, Snaps, Marlin, et al. 2007; Lin, Lee, and Liu 2014; Balakrishnan and Tong 2020).

3.1 Barometrische Ganzkörperplethysmographie bei gesunden Katzen

Im Jahr 2006 wurden erstmals Referenzwerte von BWBP-Variablen für 10 gesunde männliche und 8 gesunde weibliche adulte Katzen veröffentlicht und über zirkadiane Veränderungen berichtet (Kirschvink et al. 2006). Neben der Abhängigkeit von der Tageszeit (Kirschvink, Leemans, Delvaux, Snaps, Clercx, et al. 2007) zeigten Studien Unterschiede in den BWBP-Parametern bei Katzen in Abhängigkeit vom Alter (Hirt et al. 2003) und dem Körpergewicht bzw. Body Condition Score (Garcia-Guasch et al. 2015). Alte Katzen zeigten eine signifikant niedrigere respiratorische Reaktivität (Penh) im Vergleich zu jungen Katzen (Hirt et al. 2003).

Beim Vergleich von 6 adipösen Katzen zu 9 normalgewichtigen Katzen mittels BWBP wurde eine signifikante Abnahme des Tidalvolumens (TV) pro Kilogramm, des Minutenvolumens (MV) pro Kilogramm und des inspiratorischen (PIF) und expiratorischen Spitzenflusses (PEF) pro Kilogramm bei adipösen Katzen im Vergleich zu nicht adipösen Katzen festgestellt (Garcia-Guasch et al. 2015).

3.2 Barometrische Ganzkörperplethysmographie bei Katzen mit Herzwurm-assoziiierter Atemwegserkrankung

Abnorme Lungenfunktionsparameter wurden auch bei Katzen mit Herzwurm-assoziiierter Atemwegserkrankung (HARD) nachgewiesen (Garcia-Guasch et al. 2012). Es zeigten sich signifikante Unterschiede in den Bronchokonstriktionsindex-Variablen Pause und Penh, MV und TV zwischen gesunden Tieren und Katzen mit HARD (Garcia-Guasch et al. 2012).

3.3 Barometrische Ganzkörperplethysmographie bei Katzen mit chronischen Atemwegserkrankungen

Inzwischen wurde die Lungenfunktion bei Katzen mit chronischen Atemwegserkrankungen mittels BWBP in mehreren Studien untersucht (Kirschvink et al. 2006; Hirt et al. 2011; Galler et al. 2013). Im Vergleich zu gesunden Tieren wurden veränderte BWBP-Parameter bei Katzen mit FLAD einschließlich allergen-induziertem (Kirschvink et al. 2005; Kirschvink, Leemans, Delvaux, Snaps, Marlin, et al. 2007) und natürlich erworbenem FA (Hirt et al. 2011; Allerton et al. 2013; Lin et al. 2015) dokumentiert. BWBP-Messungen zeigten einen signifikanten Anstieg der verstärkten Pause (Penh), einem Index der Bronchokonstriktion, und der Atemwegsreaktivität (AR) bei Katzen, die mit *Ascaris-suum*-Allergenen sensibilisiert waren, im Vergleich zu gesunden Kontrollen (Kirschvink, Leemans, Delvaux, Snaps, Clercx, et al. 2007). Nach Bestimmung der pseudo-tidalen Atemfluss-Volumen-Schleifen-Indizes (pTBFVL) mit BWBP wurden signifikante Unterschiede in den expiratorischen, aber nicht in den inspiratorischen Kurven zwischen FLAD- und Kontrollkatzen gefunden (Lin, Lee, and Liu 2014).

Mögliche Unterschiede in der Funktionsprüfung (ohne Provokationstests) wurden jedoch bei Katzen mit natürlich vorkommender FA oder CB nicht ausreichend untersucht.

3.3.1 Einfluss von Medikamenten

3.3.1.1 Bronchodilatoren

Bei den BWBP-Messungen wurde teilweise auf die Verwendung von Bronchoprovokationstests mit Carbachol (Kirschvink et al. 2006; Leemans et al. 2009), oder dem indirekt wirkenden Adenosin-5-Monophosphat (AMP) (Hirt et al. 2011) zurückgegriffen, und die therapeutische Relevanz von Medikamenten wie β 2-Sympathomimetika (Salmeterol, Salbutamol) (Leemans et al. 2009) und Muskarinrezeptor-Antagonisten (Ipratropiumbromid) beurteilt (Leemans et al. 2009).

3.3.1.2 Glukokortikoide

Auch die Wirkung von Glukokortikoiden (Fluticason, Prednisolon) wurde untersucht (Kirschvink et al. 2006; Lin et al. 2015). So konnte gezeigt werden, dass eine 2-wöchige inhalative Fluticason-Behandlung die Entzündung der unteren Atemwege bei sehr leichter Bronchitis signifikant reduzierte (Kirschvink et al. 2006). Eine Studie zur Langzeitanwendung eines inhalativem Glukokortikoids (Budesonid) zeigte signifikant niedrigere PENH und höhere PENH300-Werte als Ergebnis der Behandlung. Die Behandlung mit inhalativem Budesonid wurde gut vertragen und führte zu einer Verbesserung der klinischen Symptome und der barometrischen BWBP-Parameter (Galler et al. 2013). In einer anderen Studie wurden 19 Katzen mit FLAD mit Glukokortikoiden behandelt und die pTBFVL, sowie die konventionellen BWBP-Indizes vor und nach der Behandlung untersucht. Während es keine signifikanten Unterschiede bei den BWBP-Parametern gab, waren die Schleifenindizes PEF/EF50 und PEF/EF25 nach der Behandlung signifikant niedriger (Lin et al. 2015).

3.3.2 Einfluss von Bronchoprovokation

Mittels Bronchoprovokation wurden signifikante Unterschiede in den Lungenfunktionsparametern zwischen gesunden Katzen und Katzen mit FLAD festgestellt. Eine durch Adenosin-5-Monophosphat (AMP) induzierte Luftstromlimitierung konnte für Katzen mit FLAD nachgewiesen werden, während bei gesunden Katzen dieser Effekt nicht beobachtet wurde (Hirt et al. 2011). Auch in einer anderen

Studie korrelierte die Luftstrombegrenzung nach Provokationstest mit dem Grad und der Art der Entzündung, wobei Katzen mit eosinophiler Entzündung eine stärkere Bronchokonstriktion und eine stärkere respiratorische Reaktionsfähigkeit im Vergleich zu Katzen mit nicht-eosinophiler Entzündung zeigten (Allerton et al. 2013).

III. MATERIAL UND METHODEN

1. Material

1.1 Studienpopulation

Die Studie wurde mit Genehmigung der Ethikkommission des Zentrums für Klinische Veterinärmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt (119-09-04-2018). Involviert in die prospektive Studie wurden gesunde Katzen und Katzen, bei denen FLAD aufgrund typischer klinischer, radiologischer und BAL-zytologischer Befunde diagnostiziert wurde. Alle gesunden Katzen befanden sich in Privatbesitz, hatten vorberichtlich keine Atemwegsprobleme und waren altersmäßig an die FLAD-Katzen angepasst.

1.1.1 Klinische Symptomatik

Eingeschlossen waren FLAD-Patienten mit klinischen Symptomen wie Husten, abnormalen Atemgeräuschen und Atemnot, die zur diagnostischen Abklärung in der Klinik vorgestellt wurden.

1.1.2 Röntgenaufnahmen

Bei allen Katzen wurden Röntgenaufnahmen des Thorax in zwei Ebenen durchgeführt. Die Röntgenaufnahmen dienten zur Beurteilung der Lungenzeichnung, sowie zum Ausschluss von Neoplasien, Lungenmetastasen und Fremdkörpern.

1.1.3 Blutuntersuchungen

Bei allen Katzen wurde ein Blutbild mit Differenzierung und ein Serumprofil mit den wichtigsten Laborparametern gemacht.

Die Analysewerte des Blutbildes waren Leukozyten (white blood cells, WBC), Erythrozyten (red blood cells, RBC), Hämoglobin (HGB), Hämatokrit (HCT), mittleres Zellvolumen (mean corpuscular

volume, MCV), mittleres korpuskuläres Hämoglobin (mean corpuscular hemoglobin, MCH), mittlere korpuskuläre Hämoglobin-Konzentration (mean corpuscular hemoglobin concentration, MCHC), Thrombozyten (platelets, PLT), Anteil neutrophiler Granulozyten in Prozent (NEUT%), Anteil Lymphozyten in Prozent (LYMPH%), Anteil Monozyten in Prozent (MONO%), Anteil eosinophiler Granulozyten in Prozent (EO%), Anteil basophiler Granulozyten in Prozent (BASO%), Anzahl neutrophiler Granulozyten (NEUT#), Anzahl Lymphozyten (LYMPH#), Anzahl Monozyten (MONO#), Anzahl eosinophiler Granulozyten (EO#), Anzahl basophiler Granulozyten (BASO#), Variabilität der Erythrozytengröße (RDW-SD), Variationskoeffizient der Erythrozytengröße in Prozent (RDW-CV), Anteil Retikulozyten in Prozent (RET%), Anzahl Retikulozyten (RET#), IRF, niedrig fluoreszierende Retikulozyten (LFR), mäßig stark fluoreszierende Retikulozyten (MFR) und stark fluoreszierende Retikulozyten (HFR).

Die Untersuchungswerte Serumprofils waren Alanin-Amino-Transferase (ALT), Alkalische Phosphatase (AP), Bilirubin-Gesamt, Eiweiß, Albumin, Harnstoff, Kreatinin, Glukose, Phosphat (P), Chlorid (Cl), Natrium (Na), Kalium (K) und Calcium (Ca).

1.1.4 Zytologie der bronchoalveolären Lavage-Flüssigkeit

Die Diagnose von FA oder CB wurde durch eine BALF-Zytologie bestätigt. Ein Grenzwert von >20 % Eosinophilen wurde verwendet, um die Diagnose von FA zu unterstützen. Werte von >14 % Neutrophilen und <20 % Eosinophilen wurden für die Feststellung der Diagnose von CB verwendet (Lee et al. 2020).

1.1.5 Bakteriologische Untersuchungen

Katzen wurden ausgeschlossen, wenn die BALF-Zytologie oder die Bakterienkultur eine bakterielle Infektion oder eine oropharyngeale Kontamination anzeigte (das Vorhandensein von Plattenepithelzellen oder *Simonsiella spp.* Bakterien in der Zytologie). Zusätzlich wurde BAL-Flüssigkeit für aerobe Bakterienkulturen und *Mycoplasma spp.*-Tests mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) im Institut für klinische Mikrobiologie eingereicht.

1.1.6 Parasitologische Untersuchungen

Kotproben von allen Katzen mit Zugang ins Freie (4 Katzen) wurden mit der Baermann-Technik analysiert, um eine Lungenwurminfektion auszuschließen.

2. Methoden

2.1 Studienaufbau

Eine bronchoalveoläre Lavage (BAL) wurde als Blindverfahren (bei 19 Katzen) oder während der Bronchoskopie (bei 1 Katze) durchgeführt, wie zuvor beschrieben (Schulz et al. 2014). Die Katzen wurden mit verschiedenen Protokollen anästhesiert und mit einem sterilen Endotrachealtubus intubiert. Ein steriler Polyvinylchlorid-Katheter (CH 4,5, 1,0 × 1,5; B Braun Vet Care) wurde durch den Endotrachealtubus in die unteren Atemwege bis zum Widerstand eingeführt und 1-2 Aliquots körperwarmer steriler Natriumchloridlösung von 3-4 ml (Isotone Kochsalz-Lösung, 0,9 %; B Braun Vet Care) wurden appliziert und durch mechanisches Absaugen wieder zurückgewonnen. Die Proben wurden sofort nach der Entnahme verarbeitet. Es wurden sowohl direkte Ausstriche als auch zytozentrifugierte Präparate (Hettich ROTOFIX 32A, Tuttlingen, Deutschland, 5 Minuten bei 95 g) hergestellt. Die Objektträger wurden nach Lufttrocknung mit modifizierter Wright'scher Färbung gefärbt. Zur Beurteilung der Art der Entzündung wurden 2 Zytospinpräparate und mindestens 2 Direktausstriche analysiert. Es wurden mehrere Felder auf jedem Objektträger ausgewertet und die Differenzialzählung wurde an dem Zytospinpräparat durchgeführt, das repräsentativer erschien. Alle Präparate wurden von demselben zertifizierten klinischen Pathologen beurteilt, und es wurde jeweils eine Differenzialzählung von 100 Zellen an mehreren Feldern durchgeführt.

2.2 Ganzkörperplethysmographie

Die Lungenfunktion wurde mit einem nicht-invasiven barometrischen Ganzkörperplethysmographiesystem (Buxco FinePoint Small Animal Whole Body Plethysmograph, Data Science International DSI, New Brighton, Minnesota, USA) gemessen. Die wachen unsedierten Katzen wurden in die Kammer gesetzt, und nach einer 20-minütigen Akklimatisierungszeit wurde die 10 Minuten andauernde Messung durchgeführt. Die Kalibrierung des Drucksignals wurde vor jeder Messung durch Injektion von 50 mL Luft in die Kammer durchgeführt. Die pseudotidalen Atemfluss-Volumen-Schleifen (pTBFVL) und traditionelle BWBP-Parameter (Lin et al. 2015) wurden zur gleichen Zeit mit dem "FinePointe"-Softwaresystem (DSI, New Brighton, Minnesota, USA) gemessen.

2.2.1 Atemfrequenz

Ein gemessener BWBP-Parameter ist die Atemfrequenz (f) in Zyklen/Minute.

2.2.2 Inspirationszeit

Ebenfalls gemessen wurde der Parameter Inspirationszeit (T_i) in Sekunden.

2.2.3 Expirationszeit

Neben T_i wurde auch die Expirationszeit (T_e) in Sekunden mittels BWBP gemessen.

Abbildung 1: Ganzkörperplethysmographie bei einer Katze. Messung der Lungenfunktion mittels barometrischer Ganzkörperplethysmographie in einer Luftdichten Kammer.

2.2.4 Tidalvolumen

Das Tidalvolumen (TV) in Milliliter (mL) wurde auch mittels BWBP gemessen. Da es sich hierbei um einen gewichtsabhängigen Parameter handelt, wurde der Quotient aus Tidalvolumen und Körpergewicht (TV/KGW) in Milliliter pro Kilogramm (mL/kg) berechnet.

2.2.5 Minutenvolumen

Darüber hinaus wurde auch das Minutenvolumen (MV) in Milliliter pro Minute (mL/Minute) mittels BWBP gemessen. Auch MV ist ein gewichtsabhängiger Parameter, weshalb der Quotient aus Minutenvolumen und Körpergewicht (MV/KGW) in Milliliter pro Minute pro Kilogramm (mL/Minute/kg) berechnet wurde.

2.2.6 Inspiratorischer Spitzenfluss

Der inspiratorische Spitzenfluss (Peak Inspiratory Flow, PIF) wurde in Milliliter pro Sekunde (mL/Sekunde) gemessen, und abhängig vom Körpergewicht als Quotient aus inspiratorischem Spitzenfluss und Körpergewicht in Milliliter pro Sekunde pro Kilogramm (mL/Sekunde/kg) berechnet.

2.2.7 Expiratorischer Spitzenfluss

Ebenfalls in Milliliter pro Sekunde (mL/Sekunde) wurde der expiratorische Spitzenfluss (Peak Expiratory Flow, PEF) gemessen, und abhängig vom Körpergewicht als Quotient aus expiratorischem Spitzenfluss und Körpergewicht in Milliliter pro Sekunde pro Kilogramm (mL/Sekunde/kg) berechnet.

2.2.8 Expiratorischer Fluss bei 50% des ausgeatmeten Volumens

Der expiratorische Fluss bei 50 % des ausgeatmeten Volumens (EF50) in Milliliter pro Sekunde (mL/Sekunde) wurde ebenfalls analysiert.

2.2.9 Quotient aus expiratorischem Spitzenfluss und expiratorischem Fluss bei 50% des ausgeatmeten Volumens

Auch der einheitslose Quotient aus expiratorischem Spitzenfluss und expiratorischem Fluss bei 50 % des ausgeatmeten Volumens (PEF/EF50) wurde betrachtet.

2.2.10 Relaxationszeit

Die Relaxationszeit (T_r) in Millisekunden wurde ebenfalls analysiert. Bei T_r handelt es sich um die Zeit, die das Tier benötigt, um eine bestimmte Menge an Volumen auszuatmen.

2.2.11 Endinspiratorische Pause

Die endinspiratorische Pause (EIP) in Millisekunden wurde ebenfalls untersucht. Die EIP ist die Pause zwischen dem Ende der Inspiration und dem Beginn der Expiration.

2.2.12 Endexpiratorische Pause

Neben der EIP wurde auch die endexpiratorische Pause (EEP) betrachtet. Die EEP ist die Pause zwischen dem Ende eines Atemzuges, am Ende der Expiration, und dem Beginn des nächsten Atemzuges in Millisekunden.

2.2.13 Pause

Als Index für die Konstriktion wurde die Pause (PAU) berechnet. Die Formel für PAU setzt sich zusammen aus der Differenz von T_e und T_r , sowie dem Quotienten dieser Differenz und T_r und lautet somit:

$$PAU = (T_e - T_r) / T_r.$$

2.2.14 Verstärkte Pause

Ein weiterer Index für die Konstriktion ist die verstärkte Pause (enhanced pause, Penh). Penh berechnet sich aus dem Quotienten von PEF und PIF, sowie der PAU und lautet:

$$\text{Penh} = \text{PEF}/\text{PIF} \times (\text{Te}-\text{Tr})/\text{Tr}.$$

2.2.15 Zeitspanne der Pause

Die Dauer der Pause vor der Inspiration (Time of Pause, TP) wurde ebenfalls berechnet und wird in Prozent (%) angegeben. Bei der TP handelt es sich um den Prozentsatz des Atemzuges, der durch den Übergang von der Expiration zur Inspiration belegt ist, und sich aus der Inspirations- und der Expirationszeit zusammensetzt (T_i+T_e) (Vijayaraghavan et al. 1994).

3 Statistik

Die statistische Analyse wurde mit RStudio für Macintosh (Version 1.1.383 - ©2009-2017 RStudio, Inc., Boston, Massachusetts, USA) durchgeführt. Der Shapiro-Wilk-Test wurde verwendet, um die Gaußsche Verteilung zu untersuchen. Wir führten eine ANOVA durch, um die Gruppen HC-FA, HC-CB und FA-CB zu vergleichen. Die Daten wurden als Mittelwert \pm Standardfehler (Standard Error of the Mean, SEM) dargestellt. Die Ergebnisse wurden bei p-Werten $\alpha < 0,05$ als statistisch signifikant bewertet.

IV. ERGEBNISSE

1. Studienpopulation

In die Studie eingeschlossen wurden 6 gesunde Katzen (healthy cats, HC), 15 Katzen mit FA und 5 Katzen mit CB.

1.1 Alter

Die HC hatten ein Durchschnittsalter von $6,00 \pm 1,77$ Jahren, die Katzen mit FA hatten ein durchschnittliches Alter von $6,10 \pm 1,17$ Jahren und die Katzen mit CB im Durchschnitt ein Alter von $6,80 \pm 2,18$ Jahren (Abbildung 2).

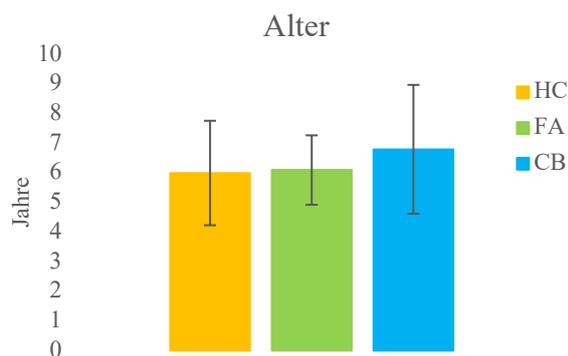


Abbildung 2: Altersverteilung der Studienkatzen. Altersverteilung der gesunden Katzen (HC), der Katzen mit felinem Asthma (FA) und der Katzen mit chronischer Bronchitis (CB).

1.2 Geschlecht

Die inkludierten gesunden Tiere (HC) waren 4 Katzen, die alle kastriert waren (wk), und 2 Kater, von denen einer kastriert war (mk) und einer männlich intakt war (m). Von den Katzen mit FA waren 7 Tiere weiblich (w), davon 1 weiblich intakt (w) und 6 weiblich kastriert (wk) und 8 männlich (m), wovon 3 Kater männlich intakt (m) und 5 männlich kastriert (mk) waren. Die Gruppe der Katzen mit

CB setzte sich aus 3 weiblich kastrierten (wk) und 2 männlich kastrierten (mk) Tieren zusammen (Abbildung 3).

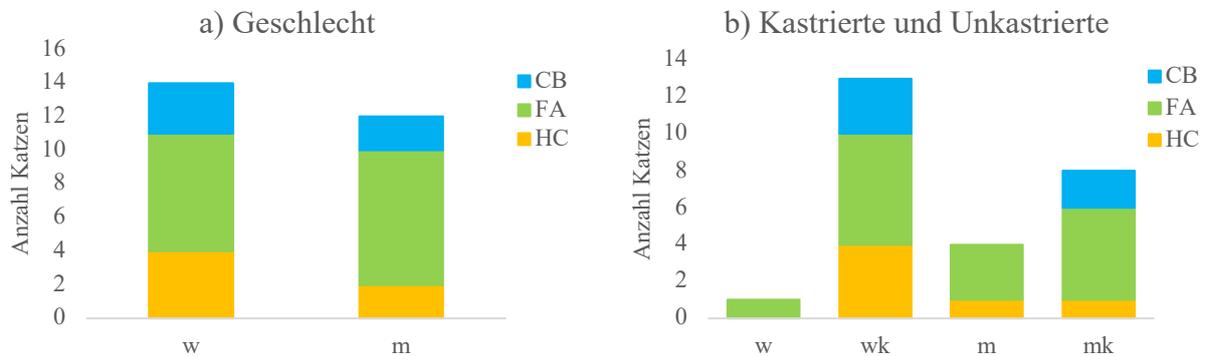


Abbildung 3: Geschlechtsverteilung der Studienkatzen. a) Anzahl der weiblichen (w) und männlichen (m) gesunden Tiere (HC), Katzen mit felinem Asthma (FA) und chronischer Bronchitis (CB). b) Anzahl der weiblichen (w), weiblich kastrierten (wk), männlichen (m) und männlich kastrierten (mk) gesunden Katzen (HC), Katzen mit felinem Asthma (FA) und chronischer Bronchitis (CB).

1.3 Körpergewicht

Das Durchschnittsgewicht der in die Studie eingeschlossenen HC lag bei $4,10 \pm 0,35$ kg, der 15 Katzen mit FA bei $4,50 \pm 0,27$ kg, und der 5 Katzen mit CB bei $3,80 \pm 0,36$ kg (Abbildung 4).

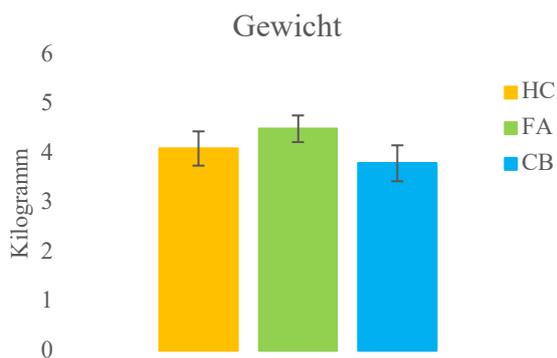


Abbildung 4: Gewichtsverteilung der Studienkatzen. Gewichtsverteilung der gesunden Katzen (HC), Katzen mit felinem Asthma (FA) und Katzen mit chronischer Bronchitis (CB).

2. Klinische Symptomatik

Von den 15 Katzen mit FA zeigten 9 Tiere Husten, 9 Tiere Atemgeräusche und 6 Tiere Episoden von Dyspnoe. Alle 5 Katzen mit CB zeigten Husten, eine von ihnen auch Atemgeräusche und 3 Dyspnoe (Abbildung 5).

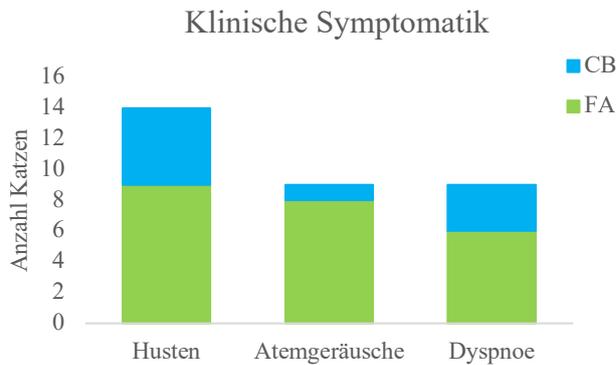


Abbildung 5: Klinische Symptomatik der Studienkatzen. Anzahl der gesunden Katzen (HC), Katzen mit felinem Asthma (FA) und Katzen mit chronischer Bronchitis (CB), die die klinische Symptomen Husten, Atemgeräusche und Dyspnoe zeigten.

3. Röntgenuntersuchung

Auf den Röntgenbildern der Studienkatzen waren alle knöchernen Strukturen intakt, der Vertical Heart Score (VHS) war im Bereich der Norm, sowie keinerlei Hinweise für Fremdkörper oder Neoplasien. Die Zeichnung der Lunge war bei den Katzen mit FLAD, unabhängig vom Entzündungstyp, gering- bis mittelgradig bronchointerstitiell gezeichnet (Abbildung 6-7).



Abbildung 6: Thoraxröntgen laterolateral. Linksanliegende Röntgenaufnahme des Thorax einer Studienkatze mit FLAD. Lunge mittelgradig bronchointerstitiell gezeichnet.



Abbildung 7: Thoraxröntgen ventrodorsal. Ventrodorsale Röntgenaufnahme des Thorax einer Studienkatze mit FLAD. Lunge mittelgradig bronchointerstitiell gezeichnet.

4. Blutuntersuchung

Im Blutbild zeigte sich bei den Katzen mit FLAD, sowohl bei denen mit FA als auch bei den Tieren mit CB, großteils eine Eosinophilie mit einer erhöhten Anzahl an eosinophilen Granulozyten von $0,78 \pm 0,09 \times 10^3$ pro Mikroliter (μL) (Referenzwerte $0,04\text{-}0,60 \times 10^3/\mu\text{L}$) und einem erhöhten Anteil an eosinophilen Granulozyten von $8,55 \pm 0,96\%$ (Referenzwerte $0\text{-}6\%$). Alle anderen Blutwerte waren ohne besonderen Befund.

Das Serumprofil ergab keine Auffälligkeiten bei den Katzen mit FLAD.

5. Zytologie

Die zytologischen Daten der BALF zeigten einen Mittelwert von $51,6 \% \pm 5,7 \%$ Eosinophilen und $8,8 \% \pm 1,6 \%$ Neutrophilen bei Katzen mit FA und $49,0 \% \pm 13,5 \%$ Neutrophilen und $16,8 \% \pm 3,6 \%$ Eosinophilen bei Katzen mit CB (Abbildung 8).

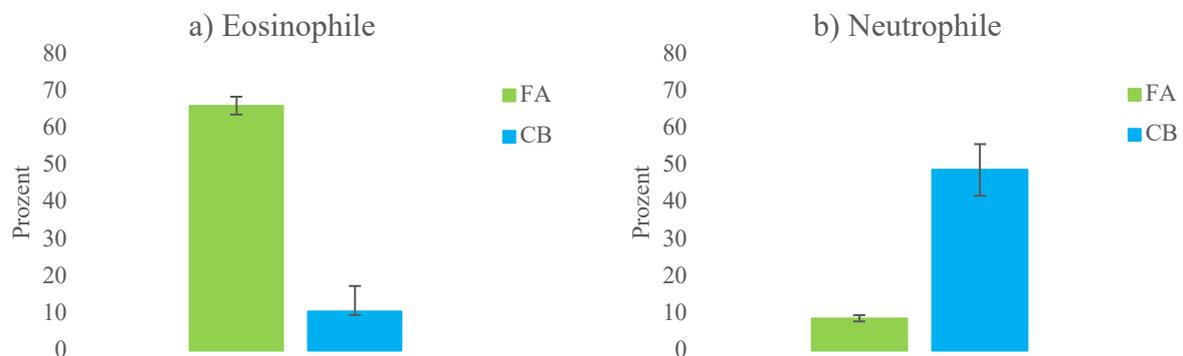


Abbildung 8: Verteilung der Eosinophilen und Neutrophilen in der BALF der Studienkatzen. a) Prozentualer Anteil der eosinophilen Granulozyten an der gesamten Zellanzahl aus der BALF bei Katzen mit felinem Asthma (FA) und Katzen mit chronischer Bronchitis (CB). b) Prozentualer Anteil der neutrophilen Granulozyten an der gesamten Zellanzahl aus der BALF bei Katzen mit felinem Asthma (FA) und Katzen mit chronischer Bronchitis (CB).

6. Plethysmographie

Die Daten für die verschiedenen Krankheitsgruppen der Katzen und der Vergleich zwischen den Gruppen sind in Tabelle 1 dargestellt. Alle Daten waren normal verteilt.

Tabelle 1: BWBP-Parameter. Vergleich von BWBP-Parametern zwischen gesunden Katzen und Katzen mit felinem Asthma und chronischer Bronchitis, dargestellt als Mittelwerte mit SEM und p-Werten

| Parameter | Einheit | HC | FA | CB | p | p | p |
|-----------|---------------|----------------|----------------|-----------------|--------------|--------------|--------------|
| | | (n = 6) | (n = 15) | (n = 5) | HC vs. FA | HC vs. CB | FA vs. CB |
| f | Zyklen/Minute | 56,21 ± 9,31 | 88,38 ± 12,24 | 46,82 ± 6,27 | 0,051 | 0,426 | 0,008 |
| Ti | Sekunden | 0,49 ± 0,06 | 0,44 ± 0,07 | 0,57 ± 0,06 | 0,669 | 0,358 | 0,303 |
| Te | Sekunden | 0,89 ± 0,19 | 0,62 ± 0,14 | 0,89 ± 0,11 | 0,296 | 0,976 | 0,281 |
| TV | mL | 24,37 ± 2,49 | 21,34 ± 2,51 | 35,16 ± 9,71 | 0,480 | 0,270 | 0,063 |
| TV/ KGW | mL/kg | 6,36 ± 1,04 | 4,66 ± 0,51 | 9,19 ± 2,09 | 0,182 | 0,273 | 0,096 |
| MV | mL/Minute | 1149,67 ± | 1453,11 ± | 1660,63 ± | 0,217 | 0,392 | 0,632 |
| | | 115,27 | 145,49 | 613,15 | | | |
| MV/ KGW | mL/Minute/kg | 293,19 ± 47,20 | 329,65 ± 40,26 | 414,65 ± 124,37 | 0,567 | 0,402 | 0,545 |
| PIF | mL/Sekunde | 79,62 ± 5,64 | 85,85 ± 7,40 | 107,15 ± 30,80 | 0,610 | 0,359 | 0,336 |
| PIF/ KGW | mL/Sekunde/kg | 20,36 ± 2,85 | 19,29 ± 1,91 | 27,34 ± 6,02 | 0,761 | 0,337 | 0,260 |
| PEF | mL/Sekunde | 43,48 ± 5,18 | 65,00 ± 8,27 | 83,30 ± 38,59 | 0,121 | 0,289 | 0,491 |
| PEF/ KGW | mL/Sekunde/kg | 11,08 ± 1,95 | 14,71 ± 2,18 | 20,67 ± 8,13 | 0,232 | 0,308 | 0,513 |
| EF50 | mL/Sekunde | 36,19 ± 5,21 | 53,96 ± 7,31 | 55,64 ± 24,88 | 0,064 | 0,484 | 0,951 |
| PEF/EF50 | - | 1,24 ± 0,07 | 1,25 ± 0,07 | 1,49 ± 0,13 | 0,874 | 0,143 | 0,165 |
| Tr | Sekunden | 0,46 ± 0,08 | 0,32 ± 0,06 | 0,44 ± 0,05 | 0,202 | 0,835 | 0,274 |
| EIP | Millisekunden | 20,01 ± 2,00 | 12,93 ± 1,41 | 12,65 ± 1,64 | 0,012 | 0,022 | 0,916 |
| EEP | Millisekunden | 20,70 ± 7,42 | 20,77 ± 8,26 | 15,89 ± 7,67 | 0,996 | 0,665 | 0,745 |
| PAU | - | 0,90 ± 0,06 | 0,90 ± 0,07 | 1,04 ± 0,06 | 0,967 | 0,153 | 0,260 |
| Penh | - | 0,53 ± 0,05 | 0,77 ± 0,12 | 0,82 ± 0,16 | 0,040 | 0,074 | 0,398 |
| TP | % | 14,69 ± 0,86 | 14,46 ± 0,54 | 17,37 ± 1,08 | 0,825 | 0,079 | 0,018 |

f = Atemfrequenz (Zyklen/Minute); T_i = Inspirationszeit (Sekunden); T_e = Expirationszeit (Sekunden); TV = Tidalvolumen (mL); TV/KGW = Tidalvolumen/Körpergewicht (mL/kg); MV = Minutenvolumen (mL/Minute); MV/KGW = Minutenvolumen/Körpergewicht (mL/Minute/kg); PIF = Inspiratorischer Spitzenfluss (mL/Sekunde); PIF/KGW = Inspiratorischer Spitzenfluss/Körpergewicht (mL/Sekunde/kg); PEF = Expiratorischer Spitzenfluss (mL/Sekunde); PEF/KGW = Expiratorischer Spitzenfluss/Körpergewicht (mL/Sekunde/kg); EF50 = Expiratorischer Fluss bei 50% ausgeatmetem Volumen (mL/Sekunde); $PEF/EF50$ = Quotient aus expiratorischen Spitzenflusses und expiratorischem Fluss bei 50% ausgeatmetem Volumen; T_r = Relaxationszeit (Millisekunden, i.e. der Punkt mit 65% ausgeatmetem Volumen); EIP = Endinspiratorische Pause (Millisekunden); EEP = Endexpiratorische Pause (Millisekunden); PAU = Pause; $Penh$ = Verstärkte Pause; TP = Zeitspanne der Pause (% = Prozentsatz der Atmung beim Übergang von Expiration zu Inspiration).

6.1 Endinspiratorische Pause

Die endinspiratorische Pause (EIP) war bei Katzen mit FA im Vergleich zu HC ($p = 0,012$) und bei Katzen mit CB im Vergleich zu gesunden Tieren ($p = 0,022$) signifikant niedriger (Abbildung 9).

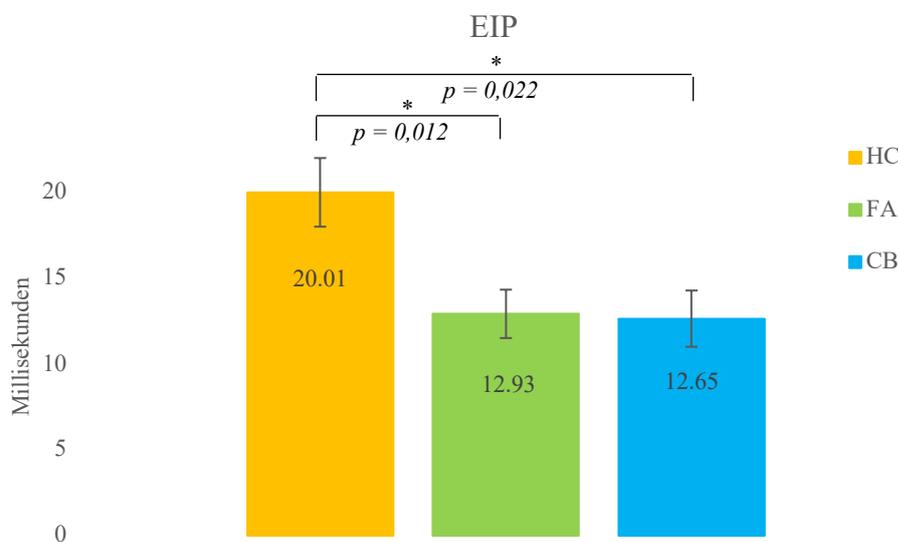


Abbildung 9: Endinspiratorische Pause. EIP bei gesunden Katzen (HC), Katzen mit felinem Asthma (FA) und Katzen mit chronischer Bronchitis (CB). Signifikante Unterschiede zwischen HC und Katzen mit FA ($p = 0,012$), sowie HC und Katzen mit CB ($p = 0,022$).

6.2 Verstärkte Pause

Die verstärkte Pause (Penh) war bei Katzen mit FA signifikant höher im Vergleich zu HC ($p = 0,040$), aber es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede für diesen Parameter zwischen HC und CB Katzen (Abbildung 10).

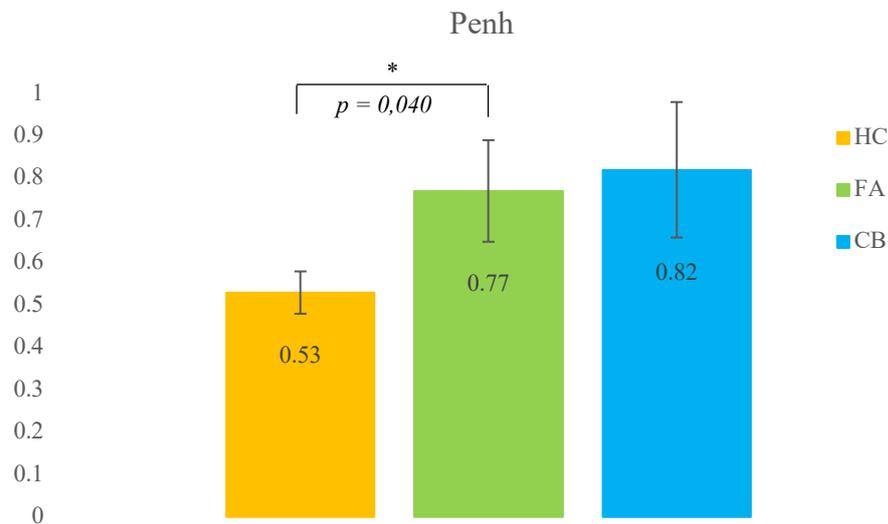


Abbildung 10: Verstärkte Pause. Penh bei gesunden Katzen (HC), Katzen mit felinem Asthma (FA) und Katzen mit chronischer Bronchitis (CB). Signifikante Unterschiede zwischen HC und Katzen mit FA ($p = 0,040$).

6.3 Zeitspanne der Pause

Die Dauer der Pause vor der Inspiration (TP) war bei Katzen mit FA im Vergleich zu Katzen mit CB signifikant kürzer ($p = 0,018$) (Abbildung 11).

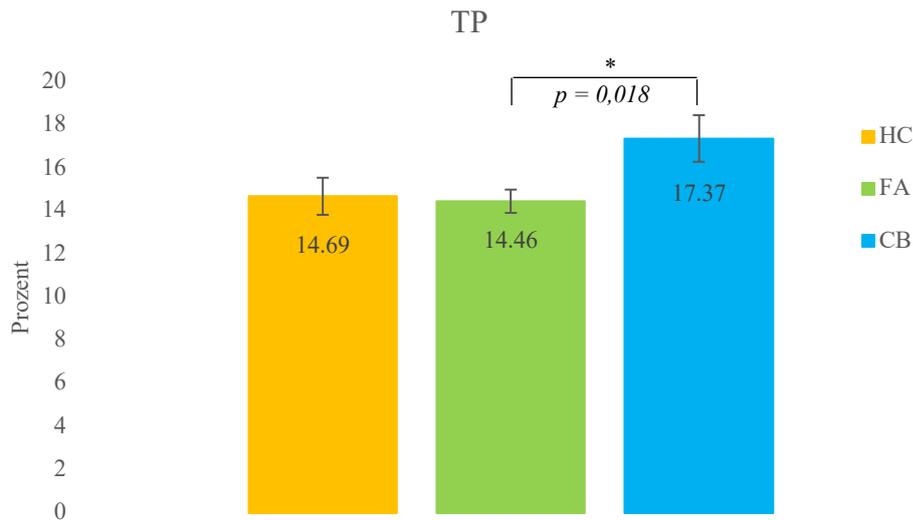


Abbildung 11: Zeitspanne der Pause. TP bei gesunden Katzen (HC), Katzen mit felinem Asthma (FA) und Katzen mit chronischer Bronchitis (CB). Signifikante Unterschiede zwischen Katzen mit FA und Katzen mit CB ($p = 0,018$).

6.4 Atemfrequenz

Die Atemfrequenz (f) war bei Katzen mit FA im Vergleich zu Katzen mit CB signifikant höher ($p = 0,008$) (Abbildung 12).

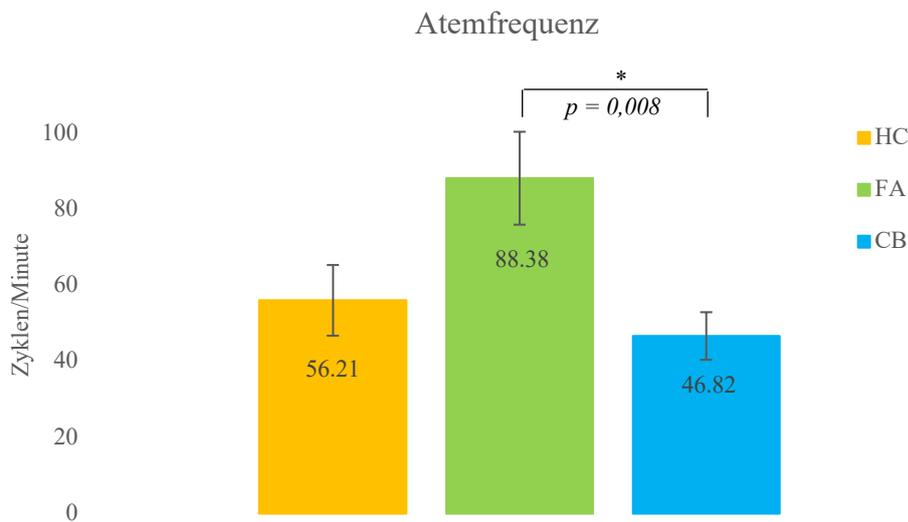


Abbildung 12: Atemfrequenz. Atemfrequenz f der gesunden Katzen (HC), Katzen mit felinem Asthma (FA) und Katzen mit chronischer Bronchitis (CB). Signifikanter Unterschied in der Atemfrequenz von Katzen mit FA im Vergleich zu Katzen mit CB ($p = 0,008$).

Für alle anderen untersuchten Parameter konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen festgestellt werden (Tabelle 1, Abbildungen 13-23):

6.5 Relaxationszeit

Die Relaxationszeit (T_r) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen HC, FA und CB (Abbildung 13).

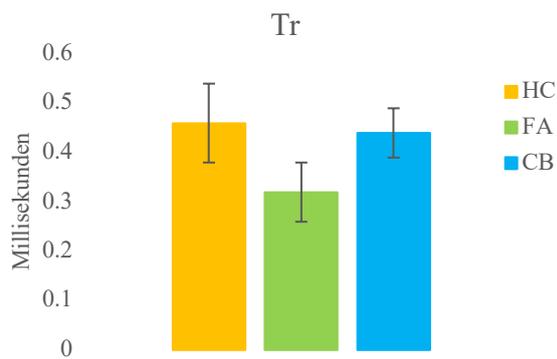


Abbildung 13: Relaxationszeit. Relaxationszeit bei gesunden Katzen (HC), Katzen mit felinem Asthma (FA) und Katzen mit chronischer Bronchitis (CB).

6.6 Inspirationszeit

Die Inspirationszeit (T_i) war nicht signifikant verschieden zwischen den Gruppen HC, FA und CB (Abbildung 14).

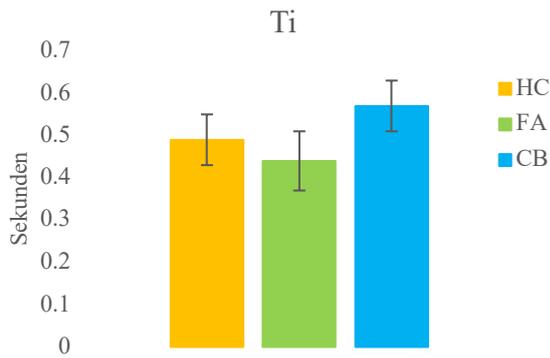


Abbildung 14: Inspirationszeit. Inspirationszeit T_i bei gesunden Katzen (HC), Katzen mit felinem Asthma (FA) und Katzen mit chronischer Bronchitis (CB).

6.7 Expirationszeit

Auch die Expirationszeit (T_e) zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen HC, FA und CB (Abbildung 15).

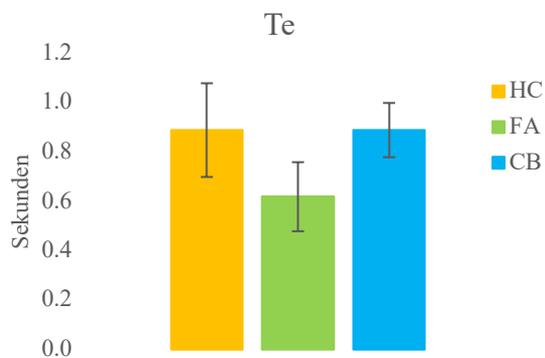


Abbildung 15: Expirationszeit. Expirationszeit T_e bei gesunden Katzen (HC), Katzen mit felinem Asthma (FA) und Katzen mit chronischer Bronchitis (CB).

6.8 Tidalvolumen

Tidalvolumen (TV) und Tidalvolumen im Verhältnis zum Körpergewicht (TV/KGW) zeigten keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen HC, FA und CB (Abbildung 16).



Abbildung 16: Tidalvolumen. a) Tidalvolumen TV und b) Tidalvolumen im Verhältnis zum Körpergewicht bei gesunden Katzen (HC), Katzen mit felinem Asthma (FA) und Katzen mit chronischer Bronchitis (CB).

6.9 Minutenvolumen

Auch beim Minutenvolumen (MV) und dem Minutenvolumen im Verhältnis zum Körpergewicht (MV/KGW) zeigten die Messergebnisse keine signifikanten Unterschiede zwischen HC, FA und CB (Abbildung 17).

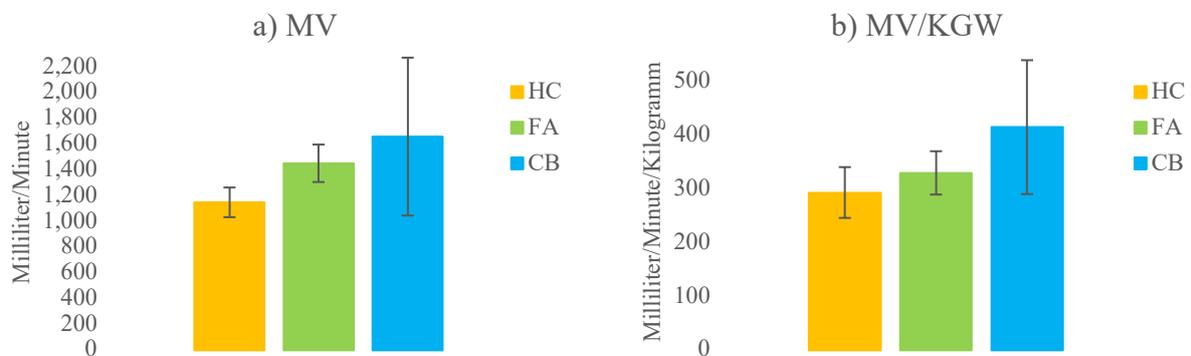


Abbildung 17: Minutenvolumen. a) Minutenvolumen MV und b) Minutenvolumen im Verhältnis zum Körpergewicht bei gesunden Katzen (HC), Katzen mit felinem Asthma (FA) und Katzen mit chronischer Bronchitis (CB).

6.10 Inspiratorischer Spitzenfluss

Inspiratorischer Spitzenfluss (PIF) und inspiratorischer Spitzenfluss im Verhältnis zum Körpergewicht (PIF/KGW) offenbarten keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen HC, FA und CB (Abbildung 18).

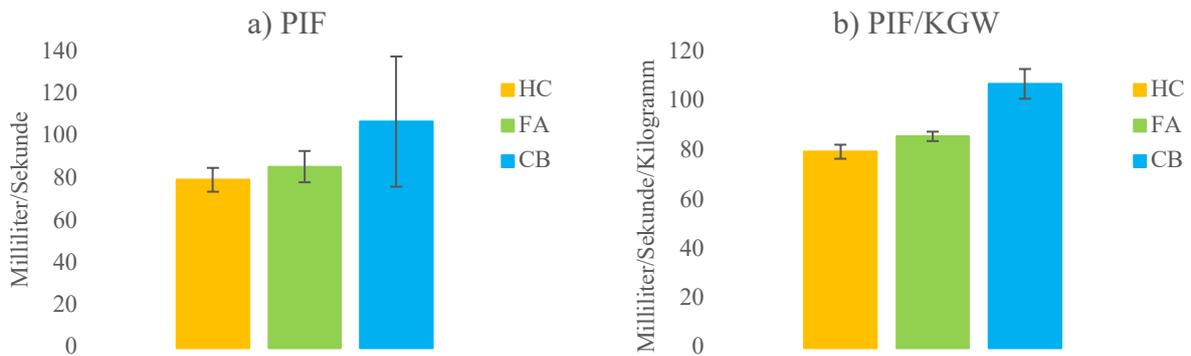


Abbildung 18: Inspiratorischer Spitzenfluss. a) Inspiratorischer Spitzenfluss PIF und b) inspiratorischer Spitzenfluss im Verhältnis zum Körpergewicht bei gesunden Katzen (HC), Katzen mit felinem Asthma (FA) und Katzen mit chronischer Bronchitis (CB).

6.11 Expiratorischer Spitzenfluss

Ebenfalls keine signifikanten Differenzen konnten beim expiratorischen Spitzenfluss (PEF) und expiratorischen Spitzenfluss im Verhältnis zum Körpergewicht (PEF/KGW) zwischen den Gruppen HC, FA und CB gefunden werden (Abbildung 19).

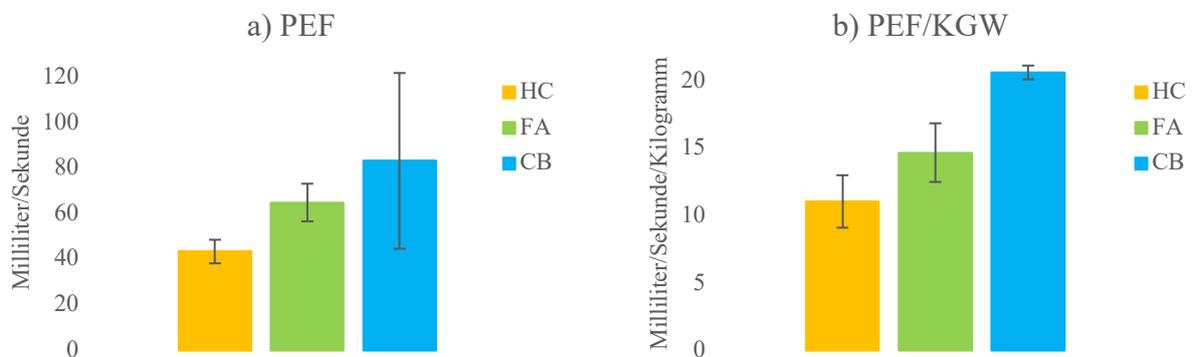


Abbildung 19: Expiratorischer Spitzenfluss. a) Expiratorischer Spitzenfluss PEF und b) expiratorischer Spitzenfluss im Verhältnis zum Körpergewicht bei gesunden Katzen (HC), Katzen mit felinem Asthma (FA) und Katzen mit chronischer Bronchitis (CB).

6.12 Expiratorischer Fluss bei 50% ausgeatmetem Volumen

Der expiratorische Fluss bei 50% ausgeatmetem Volumen (EF 50) der HC, Katzen mit FA und Katzen mit CB zeigten kein signifikanten Gruppendifferenzen (Abbildung 20).

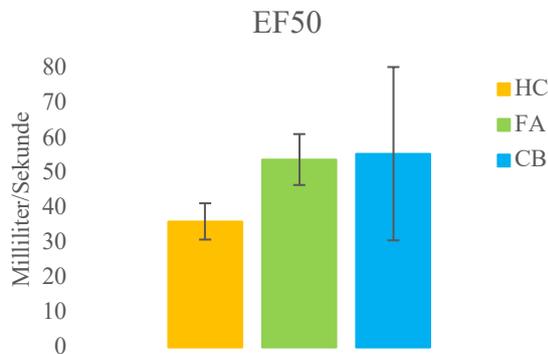


Abbildung 20: Expiratorischer Fluss bei 50% ausgeatmetem Volumen. Expiratorischer Fluss bei 50% ausgeatmetem Volumen EF50 bei gesunden Katzen (HC), Katzen mit felinem Asthma (FA) und Katzen mit chronischer Bronchitis (CB).

6.13 Quotient aus expiratorischem Spitzenfluss und expiratorischem Fluss bei 50% ausgeatmetem Volumen

Keine signifikanten Gruppendifferenzen konnten für den Quotienten aus expiratorischem Spitzenfluss und expiratorischem Fluss bei 50% ausgeatmetem Volumen (PEF/EF50) bei HC, Katzen mit FA und Katzen mit CB analysiert werden (Abbildung 21).

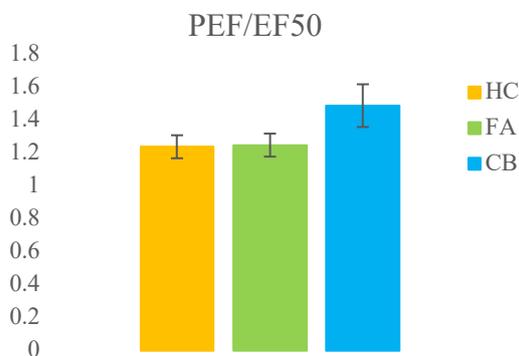


Abbildung 21: Quotient expiratorischer Spitzenfluss zu expiratorischem Fluss bei 50% ausgeatmetem Volumen. Quotient aus expiratorischem Spitzenfluss und expiratorischem Fluss bei 50% ausgeatmetem Volumen PEF/EF50 bei gesunden Katzen (HC), Katzen mit felinem Asthma (FA) und Katzen mit chronischer Bronchitis (CB).

6.14 Endexpiratorische Pause

Keine signifikanten Unterschiede konnten zwischen den Gruppen HC, FA und CB für die endexpiratorischen Pause (EEP) gemessen werden (Abbildung 22).

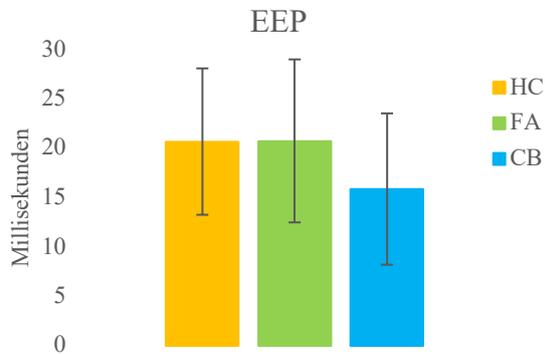


Abbildung 22: Endexpiratorische Pause und Pause. Endexpiratorische Pause EEP der bei gesunden Katzen (HC), Katzen mit felinem Asthma (FA) und Katzen mit chronischer Bronchitis (CB).

6.15 Pause

Bei Messung der Pause (PAU) ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen HC, FA und CB (Abbildung 23).

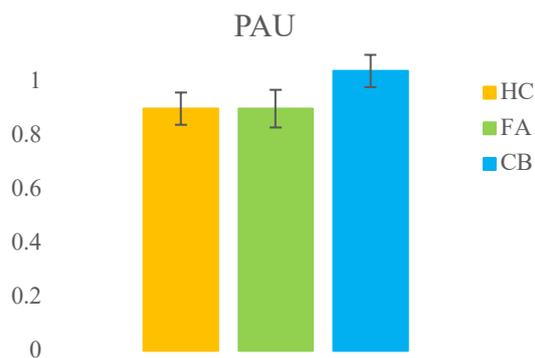


Abbildung 23: Pause. Pause PAU bei bei gesunden Katzen (HC), Katzen mit felinem Asthma (FA) und Katzen mit chronischer Bronchitis (CB).

V. DISKUSSION

Lungenfunktionsmessungen spielen für die Diagnostik und die Überwachung des Therapieerfolgs bei Erkrankungen der unteren Atemwege eine zunehmend wichtigere Rolle. Insbesondere die barometrische Ganzkörperplethysmographie (BWBP) gewinnt zunehmend an Bedeutung (Allerton et al. 2013; Hirt et al. 2003; Lin, Lee, and Liu 2014; Galler et al. 2013; Kirschvink, Leemans, Delvaux, Snaps, Marlin, et al. 2007; Talavera et al. 2006). In der vorliegenden Studie wurden BWBP-Messungen bei gesunden Katzen, Katzen mit eosinophiler Entzündung (FA) und Katzen mit neutrophiler Entzündung (CB) durchgeführt, um Informationen über die Lungenfunktion bei Katzen mit chronischen bronchialen Erkrankungen zu erhalten.

Ein wichtiges Ergebnis dieser Studie ist die signifikant erhöhte Zeitspanne der Pause vor der Inspiration (Time of Pause, TP) bei Katzen mit CB im Vergleich zu Katzen mit FA. Zum ersten Mal wurde ein Unterschied in den BWBP-Parametern zwischen den beiden Entzündungstypen gefunden. TP beschreibt die Dauer der Pause vor der Inspiration mit dem prozentualen Anteil des Atems, der durch den Übergang von der Expiration zur Inspiration belegt ist. Eine signifikant höhere TP entspricht dabei jedoch nicht einer verlängerten endexpiratorischen Pause, sondern einer verlängerten Periode mit niedrigem Luftstrom in der späten Phase der Expiration aufgrund der Obstruktion kleinerer Bronchien und Bronchiolen. Studien weisen darauf hin, dass der Anstieg von PEF/EF25 den Anteil des Gehalts an eosinophilen Granulozyten in den Atemwegen bei Katzen mit FLAD vorhersagen könnte (Lin et al. 2015), während der Anstieg von TP möglicherweise auf den Anteil der neutrophilen Granulozyten im Atmungstrakt bei Katzen mit FLAD hinweisen könnte. Dies würde auf ein verändertes Atmungsmuster bei Katzen mit CB im Vergleich zu gesunden Tieren oder Katzen mit FA hinweisen. Dieser Parameter könnte ein erster Ansatz sein, um nicht-invasiv zwischen den beiden Krankheitsbildern mithilfe von BWBP zu unterscheiden.

Die Atemfrequenz f war ebenfalls signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Entzündungstypen, wobei die Katzen mit FA eine signifikant höhere Frequenz zeigten im Vergleich zu den Tieren mit

CB. Die gesunden Katzen waren von der Frequenz zwischen den Tieren mit CB mit niedrigerer f und jenen mit FA mit höherer f . Eine Studie zur Hyperreagibilität bei Katzen mit FLAD durch Bronchoprovokation mit AMP zeigte eine höhere und variablere Atemfrequenz bei Non-Respondern auf AMP. Von den 9 Responder-Katzen hatten 7 die Diagnose FA und zwei die Diagnose CB, während unter den 6 Non-Respondern lediglich zwei Katzen mit FA und vier mit CB waren. Nach der Provokation mit AMP in der höchsten Konzentration (500 mg/mL) war die Atemfrequenz bei Non-Respondern signifikant höher als bei den Respondern (Hirt et al. 2011).

Gründe für die Frequenzvariabilität sind bisher unbekannt. Eine Studie zu BWBP Parametern bei gesunden Katzen zeigte eine durchschnittliche Atemfrequenz in der Höhe unserer Katzen mit CB, die leicht unter der Atemfrequenz unserer Katzen aus der HC-Gruppe liegt (Kirschvink, Leemans, Delvaux, Snaps, Clercx, et al. 2007). Dies würde bedeuten, dass in unserer Studie die Katzen mit FA eine deutlich erhöhte Atemfrequenz haben, welche bei Tieren mit CB nicht ausgeprägt zu sein scheint. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass Katzen mit FA eine stärkere Hypoxie und deshalb eine Atemfrequenzerhöhung haben könnten. Um diese Hypothese zu bestätigen müssten weitere Studien durchgeführt werden.

Die Unterschiede in den Parametern TP und f zwischen den beiden chronischen Entzündungstypen könnten darauf hindeuten, dass Katzen mit FA eine stärkere Bronchokonstriktion und Atemwegshyperreaktivität aufweisen als solche mit CB. Die Verengung der Atemwege bei Katzen mit CB könnte eher auf Entzündungen oder Schleimhautödeme zurückzuführen sein (Grotheer et al. 2020).

Neben den signifikanten Unterschieden zwischen den beiden Entzündungstypen, zeigte die Studie auch signifikante Unterschiede in Lungenfunktionsparametern zwischen Katzen mit FLAD und gesunden Katzen. Es wurde eine signifikant verringerte EIP bei Katzen mit FLAD im Vergleich zu gesunden Katzen gemessen. Zuvor wurde eine verminderte EIP nur bei sedierten Hunden nachgewiesen (Talavera et al. 2006). Eine andere Studie an narkotisierten Hunden mit hochauflösender Computertomographie zur Messung der Atemwegluminalfläche zeigte, dass bei

sedierten Hunden eine Histamin-induzierte Bronchokonstriktion durch Stimulation von α_2 -Adrenozeptoren vollständig blockiert wurde (Groeben, Mitzner, and Brown 2004), und somit eine reduzierte Reaktivität der Atemwege induziert wurde. Konträr zu den Erkenntnissen dieser Studie steht allerdings die Tatsache, dass unsedierte Katzen mit chronischen Bronchialerkrankungen eine Hyperreagibilität der Atemwege haben, was die Frage aufwirft, weshalb Katzen mit FLAD eine verringerte EIP haben, ebenso wie sedierte Hunde. Diese kontroversen Ergebnisse zeigen, dass weitere Arbeiten nötig sind, um die Veränderungen der EIP unter verschiedenen physiologischen Umständen und Krankheitszuständen zu klären.

Ein weiteres Ergebnis dieser Studie war eine signifikant erhöhte verstärkte Pause (Penh) bei Katzen mit FA im Vergleich zu gesunden Katzen, jedoch kein signifikanter Unterschied in Penh zwischen Katzen mit CB und gesunden Katzen. Penh ist ein Index der Bronchokonstriktion bei BWBP-Messungen unter Verwendung von Bronchoprovokationstests (Hoffman, Dhupa, and Cimetti 1999; Kirschvink, Leemans, Delvaux, Snaps, Clercx, et al. 2007), wobei C-Penh-300 als ein Anstieg der verstärkten Pause (Penh) von mehr als 300 % des Post-Salin-Wertes (Baseline) definiert ist. Dieses C-Penh-300 könnte verwendet werden, um die Diagnose von FA indirekt zu unterstützen, indem eine Hyperreagibilität der Atemwege nachgewiesen wird (Galler et al. 2013; Lin et al. 2015). Höhere C-Penh-300 Werte repräsentieren eine höhere respiratorische Reaktivität, die bei Katzen mit eosinophiler Entzündung im Vergleich zu Katzen mit nicht-eosinophiler Entzündung nachgewiesen werden konnte (Allerton et al. 2013). Eine 2013 veröffentlichte Studie, in der Katzen mit eosinophiler und nicht-eosinophiler Entzündung unter Verwendung von BWBP untersucht wurden, zeigte, dass eine kleine Gruppe von 8 Katzen mit eosinophiler Entzündung erhöhte Werte für Log Penh hatte, die auf eine Bronchokonstriktion hinwiesen, verglichen mit 4 Katzen mit nicht-eosinophiler Entzündung (Allerton et al. 2013). Diese Katzen hatten auch eine erhöhte Atemwegsreaktivität nach Provokation mit Carbachol und nachfolgend induzierter Bronchokonstriktion (C-Penh-300). Die vorliegende Studie ergab höhere Penh-Werte bei Katzen mit FA im Vergleich zu gesunden Katzen, wobei es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Tieren mit FA und denen mit CB gab. Gründe für den Unterschied in den Ergebnissen beider Studien könnten die höhere Stichprobengröße in unserer Studie

oder eine schwerere klinische Erkrankung bei FA-betroffenen Katzen in der Studie von Allerton und Kollegen sein (Allerton et al. 2013).

Trotz des Verzichts auf Bronchoprovokation in unserer Studie konnten wir Unterschiede in Penh zwischen Katzen mit eosinophiler Entzündung im Vergleich zu gesunden Katzen nachweisen. Andere Studien zeigten keinen Unterschied für Penh zwischen Katzen mit FA und gesunden Katzen (Lin et al. 2015; Lin, Lee, and Liu 2014), stattdessen aber eine Variation des PEF/EF50-Quotienten, der hinweisend für eine veränderte Form der Expirationskurve ist (Lin, Lee, and Liu 2014; Lin et al. 2015). In unserer Studie jedoch wurde konträr zu diesen Ergebnissen kein signifikanter Unterschied für PEF/EF50 gefunden, aber ein signifikanter Unterschied in Penh zwischen Katzen mit FA und gesunden Individuen. Einige Studien mit Mäusen (Hamelmann 1997), Meerschweinchen (Chong 1998; Bergren 2001) und Schweinen (Halloy et al. 2004) zeigten eine Korrelation zwischen Penh und dem Atemwegswiderstand (Airway Resistance, AR), andere zeigten jedoch, dass Penh als einzelner Messparameter nicht ausreicht, um den mechanischen Status des Atmungssystems zu evaluieren, wenn eine pulmonale Dysfunktion vorliegt. Daher ist es fraglich, ob Penh als Surrogatparameter für AR verwendet werden kann. Das Hauptproblem ist, dass Penh für die meisten Spezies für diesen Zweck nicht vollständig validiert wurde. Bei Katzen und Schweinen, und wahrscheinlich auch Hunden (Talavera et al. 2006), wurde der Parameter auf Basis früherer Studien als geeignet für die Diagnose von Erkrankungen der unteren Atemwege angesehen (Hoffman, Dhupa, and Cimetti 1999; Hirt et al. 2003; Halloy et al. 2004; Rozanski and Hoffman 1999; Kirschvink et al. 2005).

Darüber hinaus unterliegt Penh einer zirkadianen Abhängigkeit, mit einem Peak um 4 Uhr morgens (Kirschvink, Leemans, Delvaux, Snaps, Marlin, et al. 2007). Um möglichst vergleichbare Werte zu erhalten, wurden die Messungen in der vorliegenden Studie daher in den Morgenstunden durchgeführt.

Eine andere Studie untersuchte, ob die aus der pseudo-tidalen Atemfluss-Volumen-Schleife (pTBFVL) abgeleiteten expiratorischen Indizes, die die Obstruktion der unteren Atemwege wiedergeben, nach einer klinischen Verbesserung bei Katzen mit FLAD abnehmen würden, und es sollte die Korrelation zwischen dem funktionellen Phänotyp und dem Entzündungszelltyp in der BAL

untersucht werden. Ein therapeutisches Ansprechen auf Glukokortikoide (bei einigen Katzen in Kombination mit Bronchodilatoren) durch die Messung funktioneller Parameter wie pTBFVL PEF/EF50 oder PEF/EF25 konnte dadurch nachgewiesen werden. In dieser Studie war ein Anstieg von PEF/EF25 mit einer erhöhten Granulozytenzahl in der BALF korreliert. Alle 3 Obstruktionsassoziierten Parameter (Penh, PEF/EF50 und PEF/EF25) unterschieden sich in dieser Studie statistisch nicht zwischen Katzen mit und ohne eosinophile Bronchitis. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass eine Bronchokonstriktion bei Katzen mit eosinophiler Bronchitis nicht durchgängig vorhanden oder grundsätzlich leicht zu erkennen ist. In Anbetracht der Tatsache, dass ein Bronchospasmus ein Merkmal von Asthma ist, könnte dies die Rolle der eosinophilen Granulozyten bei der Bronchokonstriktion des asthmatischen Phänotyps in Frage stellen (Lin et al. 2015).

Die vorliegende Studie vergleicht die mittels BWBP ermittelten Lungenfunktionsparameter von gesunden Katzen mit denen von Katzen mit FA und Katzen mit CB, ohne einen Provokationstest beispielsweise mit Carbachol einzusetzen, oder eine therapeutische Reaktion zu untersuchen. Provokationstests wurden in unserer Studie nicht durchgeführt, um die Katzen im Privatbesitz nicht zu gefährden und um zu untersuchen, ob Unterschiede zwischen den beiden Krankheitsbildern ohne äußere Einflüsse und Provokationen erkannt werden können. Da eine signifikante Anzahl von Katzen mit FLAD Episoden von Tachypnoe oder Dyspnoe hat, die hinweisend für hypoxische Phasen sind (Grotheer et al. 2020; Allerton et al. 2013), wollten wir die Lungenfunktionsprüfung so wenig invasiv wie möglich gestalten, um die Katzen keinem unnötigen Risiko auszusetzen. Wir konnten zum ersten Mal zeigen, dass auch ohne Bronchoprovokationstests Unterschiede in der EIP zwischen Katzen mit FLAD und gesunden Katzen bestehen, Unterschiede in Penh zwischen gesunden Tieren und Katzen mit FA, sowie Unterschiede in der TP zwischen Katzen mit FA und solchen mit CB.

Bisher konnten Unterschiede zwischen FLAD- und gesunden Kontrollkatzen nur in Form von Expirationskurven gezeigt werden (Lin, Lee, and Liu 2014). Gründe für diesen Befund könnten in der relativ langen Akklimatisierungszeit von 20 Minuten in der vorliegenden Studie liegen, die möglicherweise eine größere Homogenität für die anschließende 10-minütige Messung bringen könnte.

Mögliche Einschränkungen der Studie, die wahrscheinlich auch die unterschiedlichen Ergebnisse im Vergleich zu anderen Studien erklären, könnten eine relativ kleine Gruppengröße, Unterschiede in der Methodik, Software und Ausrüstung, sowie Patientencharakteristika sein. Eine größere Gruppengröße und/oder Provokationstests hätten die Unterschiede hervorheben oder validieren können. Unterschiede zwischen den von der Software abgeleiteten Parametern (PEF und EF50) im Vergleich zu den direkt aus den grafischen pTBFVL-Schleifen gemessenen Schleifenindizes (pTBFVL PEF/EF50) (Lin, Lee, and Liu 2014; Lin et al. 2015), dem Schweregrad der Granulozyteninfiltration bei den eingeschlossenen FLAD-Katzen (z. B., 80,9 % Eosinophile in der BALF-Zytologie in der eosinophilen Gruppe aus der Studie von Allerton und Mitarbeitern (Allerton et al. 2013), im Vergleich zu 60,4 % bei unseren FA-Katzen), und möglicherweise die Kategorisierung der Patienten in nur die beiden Gruppen eosinophile und neutrophile Entzündung, ohne Berücksichtigung gemischter Entzündungsarten, wie kürzlich von Lee und Mitarbeitern vorgeschlagen (Lee et al. 2020). Wir haben uns für die Einteilung in nur zwei Gruppen entschieden, weil die BALF-Zytologie je nach beprobtem Lungensegment hinsichtlich Entzündungsstärke und Zellzusammensetzung variieren kann (Ybarra et al. 2012) und daher das Hinzufügen einer weiteren gemischten Gruppe und die damit einhergehende Verringerung der Gruppengröße jeder Gruppe gegen den zusätzlichen Informationsgewinn abgewogen werden mussten. Weitere Messungen mit größeren Gruppengrößen wären angezeigt, um unsere Ergebnisse zu bestätigen.

Während beim Menschen die Unterscheidung zwischen Asthma und Bronchitis auf Basis von Lungenfunktionstests diagnostiziert wird (Dima et al. 2010), basiert die Diagnose bei Katzen auf dem Ausschluss anderer Ätiologien in Verbindung mit der zytologischen und mikrobiologischen Untersuchung der BALF. Unsere Studie zielte darauf ab mit der Methode der BWBP zwischen den 3 Gruppen HC, FA und CB unterscheiden zu können. Katzen mit FLAD leiden häufig unter Polypnoe bis hin zur Dyspnoe und haben daher ein erhöhtes Narkoserisiko im Vergleich zu gesunden Tieren. Um in Zukunft solche Katzen, die unter chronischen respiratorischen Erkrankungen leiden, keiner invasiven Diagnostik mit Vollnarkose und Lungenspülprobe zur Evaluierung der BALF-Zytologie

mehr aussetzen zu müssen, haben wir einen ersten weniger invasiven Ansatz zur Diagnostik etabliert. Darüber hinaus wurde auch bei klinisch unauffälligen Katzen schon eine ausgeprägte Eosinophilie der Atemwege festgestellt (Padrid et al. 1991; Hawkins et al. 1994). Durch die uneinheitlichen Entnahmetechniken und Auswertungsmethoden ist die Vergleichbarkeit zwischen den Studien eingeschränkt (Dye et al. 1996; Kirschvink, Leemans, Delvaux, Snaps, Clercx, et al. 2007; Wheeldon et al. 1977; Grotheer and Schulz 2019; Hawkins et al. 1994; Hawkins, DeNicola, and Kuehn 1990; Foster et al. 2004). Möglicherweise hat die Etablierung der BWBP nach standardisiertem Protokoll das Potenzial, eine zuverlässigere und weniger invasive Methode zur Diagnostik bronchialer Atemwegserkrankungen bei der Katze zu werden.

VI. SCHLUSSFOLGERUNG

Mit barometrischer Ganzkörperplethysmographie (BWBP) konnten signifikante Unterschiede zwischen HC und Katzen mit FLAD für den Parameter der endinspiratorischen Pause (EIP), sowie Unterschiede zwischen gesunden Tieren und Katzen mit eosinophiler Entzündung (FA) für den Parameter für die Bronchokonstriktion der verstärkten Pause (Penh) gefunden werden.

Zum ersten Mal konnten aber mit BWBP nicht nur Unterschiede zwischen gesunden und FLAD-betroffenen Katzen festgestellt werden, sondern auch signifikante Unterschiede zwischen Katzen mit eosinophiler und neutrophiler Entzündung (CB). Katzen mit CB zeigten eine signifikant erhöhte Zeitspanne der Pause vor Inspiration (TP) eine signifikant erniedrigte Atemfrequenz (f) im Vergleich zu Katzen mit FA. Die Ergebnisse dieser Studie könnten ein Hinweis darauf sein, dass Katzen mit FA eine stärkere Bronchokonstriktion und Atemwegshyperreaktivität aufweisen als solche mit CB.

Dies könnte ein erster Schritt in Richtung eines nicht-invasiven Diagnoseverfahrens zur Unterscheidung von Katzen mit FA und CB sein, ohne die Patienten narkotisieren zu müssen.

VII. ZUSAMMENFASSUNG

Chronische Erkrankungen der Atemwege (Feline Lower Airway Disease, FLAD) treten bei Katzen häufig auf und führen zu einer Veränderung der Lungenfunktion. Ziel der Studie war es, zu untersuchen, ob sich die mit barometrischer Ganzkörperplethysmographie (Barometric Whole Body Plethysmopgraphie, BWBP) gemessenen Lungenfunktionsparameter zwischen gesunden Katzen und Katzen mit eosinophiler oder neutrophiler Entzündung der Atemwege unterscheiden.

Die Studie umfasste 6 klinisch gesunde Katzen (Healthy Cats, HC) und 20 Katzen mit FLAD. In die FLAD-Gruppe wurden 15 Katzen mit einer eosinophilen Entzündung (felines Asthma, FA) und 5 Katzen mit einer sterilen neutrophilen Entzündung (chronische Bronchitis, CB) eingeschlossen, basierend auf klinischen und radiologischen Befunden und der Zytologie der bronchoalveolären Lavage (BAL). Die BWBP wurde an nicht-sedierten Katzen nach einem standardisierten Protokoll durchgeführt.

In den Ergebnissen zeigte sich, dass Katzen mit CB signifikant höhere Werte für die Zeit der Pause (Time of Pause, TP) und eine signifikant niedrigere Atemfrequenz (f) hatten im Vergleich zu Patienten mit FA. Der Bronchokonstriktionsparameter der verstärkten Pause (Penh) war bei Katzen mit FA im Vergleich zu gesunden Katzen signifikant erhöht. Die Endinspirationspause (EIP) war bei Patienten mit FLAD im Vergleich zu gesunden Patienten signifikant kürzer.

Resultierend zeigte sich, dass Katzen mit FA und CB signifikante Unterschiede in einzelnen Lungenfunktionsparametern im Vergleich miteinander und mit gesunden Katzen aufweisen. Die Lungenfunktionsprüfung mittels BWBP zeigt einen ersten Ansatz zur Unterscheidung zwischen den beiden entzündlichen Atemwegserkrankungen, reicht aber zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht aus, um eindeutig zwischen beiden Entzündungstypen zu differenzieren.

VIII. SUMMARY

Chronic feline lower airway disease (FLAD) is a common condition in cats and leads to changes in lung function. The aim of this study was to investigate whether lung function parameters measured with barometric whole body plethysmography (BWBP) differ between healthy cats and cats with eosinophilic or neutrophilic airway inflammation.

The study included 6 clinically healthy cats (HC) and 20 cats with FLAD. In the FLAD group, 15 cats were diagnosed with eosinophilic inflammation (feline asthma, FA) and 5 cats were diagnosed with sterile neutrophilic inflammation (chronic bronchitis, CB) based on clinical, radiological, and bronchoalveolar-lavage-cytology findings. BWBP was performed on non-sedated cats according to a standardized protocol.

Results showed that cats with CB had significantly higher time of pause (TP) scores and significantly lower frequency (f) compared to patients with FA. Enhanced pause (Penh) as an indicator for bronchoconstriction was significantly increased in cats with FA compared to HC. End-inspiratory pause (EIP) was significantly shorter in patients with chronic airway disease compared to healthy patients.

As a result, cats with FA and CB were found to have significant differences in lung function parameters compared to each other and to HC. Lung function testing using BWBP shows a first approach to distinguish between the two inflammatory airway conditions but is not sufficient at this stage to clearly differentiate between the two inflammatory patterns.

IX. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

| | |
|--|----|
| Abbildung 1 Ganzkörperplethysmographie bei einer Katze. | 35 |
| Abbildung 2: Altersverteilung der Studienkatzen. | 40 |
| Abbildung 3: Geschlechtsverteilung der Studienkatzen. | 41 |
| Abbildung 4: Gewichtsverteilung der Studienkatzen. | 41 |
| Abbildung 5: Klinische Symptomatik der Studienkatzen. | 42 |
| Abbildung 6: Thoraxröntgen laterolateral. | 43 |
| Abbildung 7: Thoraxröntgen ventrodorsal. | 43 |
| Abbildung 8: Verteilung der Eosinophilen und Neutrophilen in der BALF der Studienkatzen. | 44 |
| Abbildung 9: Endinspiratorische Pause. | 46 |
| Abbildung 10: Verstärkte Pause. | 47 |
| Abbildung 11: Zeitspanne der Pause. | 48 |
| Abbildung 12: Atemfrequenz. | 48 |
| Abbildung 13: Relaxationszeit. | 49 |
| Abbildung 14: Inspirationszeit. | 50 |
| Abbildung 15: Expirationszeit. | 50 |
| Abbildung 16: Tidalvolumen. | 51 |
| Abbildung 17: Minutenvolumen. | 51 |
| Abbildung 18: Inspiratorischer Spitzenfluss. | 52 |
| Abbildung 19: Expiratorischer Spitzenfluss. | 52 |
| Abbildung 20: Expiratorischer Fluss bei 50% ausgeatmetem Volumen. | 53 |
| Abbildung 21: Quotient expiratorischer Spitzenfluss zu expiratorischem Fluss bei 50% ausgeatmetem Volumen. | 53 |
| Abbildung 22: Endexpiratorische Pause und Pause. | 54 |
| Abbildung 23: Pause. | 54 |

X. TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: BWBP-Parameter45

XI. LITERATURVERZEICHNIS

- Adamama-Moraitou, K. K., D. Pardali, G. Menexes, L. V. Athanasiou, G. Kazakos, and T. S. Rallis. 2013. 'Tidal breathing flow volume loop analysis of 21 healthy, unsedated, young adult male Beagle dogs', *Aust Vet J*, 91: 226-32.
- Adamama-Moraitou, K., D. Pardali, N. N. Prassinou, L. G. Papazoglou, D. Makris, K. I. Gourgoulialis, N. Papaioannou, and T. S. Rallis. 2010. 'Analysis of tidal breathing flow volume loop in dogs with tracheal masses', *Aust Vet J*, 88: 351-6.
- Allerton, F. J., J. Leemans, C. Tual, F. Bernaerts, N. Kirschvink, and C. Clercx. 2013. 'Correlation of bronchoalveolar eosinophilic percentage with airway responsiveness in cats with chronic bronchial disease', *J Small Anim Pract*, 54: 258-64.
- American-Thoracic-Society. 1995. 'Single-breath carbon monoxide diffusing capacity', *Am J Respir Crit Care Med.*, 152: 2185-98.
- Balakrishnan, A., and L. G. King. 2014. 'Updates on pulmonary function testing in small animals', *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 44: 1-18.
- Balakrishnan, A., and C. W. Tong. 2020. 'Clinical Application of Pulmonary Function Testing in Small Animals', *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 50: 273-94.
- Bedenice, D., E. Rozanski, J. Bach, J. Lofgren, and A. M. Hoffman. 2006. 'Canine awake head-out plethysmography (HOP): characterization of external resistive loading and spontaneous laryngeal paralysis', *Respir Physiol Neurobiol*, 151: 61-73.
- Bergren, D. R. 2001. 'Enhanced lung C-fiber responsiveness in sensitized adult guinea pigs exposed to chronic tobacco smoke', *J Appl Physiol*, 91: 1645-54.
- Biring, M. S., M. I. Lewis, J. T. Liu, and Z. Mohsenifar. 1999. 'Pulmonary physiologic changes of morbid obesity', *Am J Med Sci*, 318: 293-7.

-
- Cane, R. D., B. A. Shapiro, R. Templin, and K. Walther. 1988. 'Unreliability of oxygen tension-based indices in reflecting intrapulmonary shunting in critically ill patients', *Crit Care Med*, 16: 1243-5.
- Chong, B. T. Y.; Afeawal, D. K.; Romero, F. A.; Townley, R. G. 1998. 'Measurement of bronchoconstriction using whole-body plethysmograph: comparison of freely moving versus restrained guinea pigs', *J Pharmacol Toxicol Methods*, 39: 163-68.
- Clark, W. T., B. R. Jones, and J. Clark. 1977. 'Dynamic pulmonary compliance as a measurement of lung function in dogs', *Vet Rec*, 101: 497-9.
- Clercx, C., P. Gustin, F. J. Landser, and K. P. Van de Woestijne. 1993. 'Measurement of total respiratory impedance in dogs by the forced oscillation technique', *Vet Res Commun*, 17: 227-39.
- Close, R., P. Reinhold, and P. Lekeux. 1994. 'Monofrequency forced oscillation technique for the investigation of pulmonary function in calves: in vitro and in vivo studies', *Res Vet Sci*, 56: 363-72.
- Coghe, J., C. Uystepruyst, F. Bureau, and P. Lekeux. 1999. 'Non-invasive assessment of arterial haemoglobin oxygen saturation in cattle by pulse oximetry', *Vet Rec*, 145: 666-9.
- Collard, P., B. Njinou, B. Nejadnik, A. Keyeux, and A. Frans. 1994. 'Single breath diffusing capacity for carbon monoxide in stable asthma', *Chest*, 105: 1426-9.
- Corcoran, B. M., D. J. Foster, and V. L. Fuentes. 1995. 'Feline asthma syndrome: A retrospective study of the clinical presentation in 29 cats', *J Small Anim Pract*, 38: 481-88.
- Coulter, T. D., and J. K. Stoller. 2000. 'What causes an elevated diffusing capacity?', *Respir Care*, 45: 531-2.

-
- Crapo, R. O. 1994. 'Pulmonary-function testing', *N Engl J Med*, 331: 25-30.
- Crapo, R. O., R. L. Jensen, and J. S. Wanger. 2001. 'Single-breath carbon monoxide diffusing capacity', *Clin Chest Med*, 22: 637-49.
- Dima, E., N. Rovina, C. Gerassimou, C. Roussos, and C. Gratziou. 2010. 'Pulmonary function tests, sputum induction, and bronchial provocation tests: diagnostic tools in the challenge of distinguishing asthma and COPD phenotypes in clinical practice', *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 5: 287-96.
- Dye, Janice A. 1992. 'Feline Bronchopulmonary Disease', *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 22: 1187-201.
- Dye, Janice A., B. C. McKiernan, E. Rozanski, W. E. Hoffman, J. M. Losonsky, L. D. Homco, R. M. Weisinger, and I. Kakoma. 1996. 'Bronchopulmonary disease in the cat: historical, physical, radiographic, clinicopathologic, and pulmonary functional evaluation of 24 affected and 15 healthy cats', *J Vet Intern Med*, 10: 385-400.
- Fanelli, V., A. Vlachou, S. Ghannadian, U. Simonetti, A. S. Slutsky, and H. Zhang. 2013. 'Acute respiratory distress syndrome: new definition, current and future therapeutic options', *J Thorac Dis*, 5: 326-34.
- Farrell, K. S., K. Hopper, L. A. Cagle, and S. E. Epstein. 2019. 'Evaluation of pulse oximetry as a surrogate for PaO₂ in awake dogs breathing room air and anesthetized dogs on mechanical ventilation', *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*, 29: 622-29.
- Foster, S. F., G. S. Allan, P. Martin, I. D. Robertson, and R. Malik. 2004. 'Twenty-five cases of feline bronchial disease (1995-2000)', *J Feline Med Surg*, 6: 181-8.
- Foster, S. F., and P. Martin. 2011. 'Lower respiratory tract infections in cats: reaching beyond empirical therapy', *J Feline Med Surg*, 13: 313-32.

- Galler, A., S. Shibly, A. Bilek, and R. A. Hirt. 2013. 'Inhaled budesonide therapy in cats with naturally occurring chronic bronchial disease (feline asthma and chronic bronchitis)', *J Small Anim Pract*, 54: 531-6.
- Gangell, C. L., G. L. Hall, S. M. Stick, P. D. Sly, and C. F. Arest. 2010. 'Lung function testing in preschool-aged children with cystic fibrosis in the clinical setting', *Pediatr Pulmonol*, 45: 419-33.
- Garcia-Guasch, L., A. Caro-Vadillo, J. Manubens-Grau, E. Carreton, A. A. Camacho, and J. A. Montoya-Alonso. 2015. 'Pulmonary function in obese vs non-obese cats', *J Feline Med Surg*, 17: 494-9.
- Garcia-Guasch, L., A. Caro-Vadillo, J. Manubens-Grau, E. Carreton, R. Morchon, F. Simon, and J. A. Montoya-Alonso. 2012. 'Evaluation of pulmonary function variables by using plethysmography in cats with respiratory disease associated to *Dirofilaria immitis*', *Vet Parasitol*, 187: 254-8.
- Gilbert, R., and J. H. Auchincloss, Jr. 1985. 'The interpretation of the spirogram. How accurate is it for 'obstruction'?', *Arch Intern Med*, 145: 1635-9.
- Gonzalez, A. L., and L. S. Waddell. 2016. 'Blood Gas Analyzers', *Top Companion Anim Med*, 31: 27-34.
- Groeben, H., W. Mitzner, and R. H. Brown. 2004. 'Effects of the alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine on bronchoconstriction in dogs', *Anesthesiology*, 100: 359-63.
- Grotheer, M., J. Hirschberger, K. Hartmann, N. Castelletti, and B. Schulz. 2020. 'Comparison of signalement, clinical, laboratory and radiographic parameters in cats with feline asthma and chronic bronchitis', *J Feline Med Surg*, 22: 649-55.
- Grotheer, M., and B. Schulz. 2019. '[Feline asthma and chronic bronchitis - an overview of diagnostics and therapy]', *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere*, 47: 175-87.

- Gustin, P., A. R. Dhem, F. Lomba, P. Lekeux, K. P. Van de Woestijne, and F. J. Lândsér. 1988. 'Measurement of total respiratory impedance in calves by the forced oscillation technique', *J Appl Physiol* (1985), 64: 1786-91.
- Gustin, P., F. J. Landser, F. Lomba, and P. Lekeux. 1990. 'Assessment of respiratory diseases and therapeutic intervention by the forced oscillation technique in feedlot cattle', *Res Vet Sci*, 49: 319-22.
- Hackett, T. B. 2002. 'Pulse oximetry and end tidal carbon dioxide monitoring', *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 32: 1021-9.
- Hall, L. W., S. S. Young, R. J. Franklin, A. K. Jefferies, and M. J. Corke. 1990. 'Use of the forced oscillating airflow technique to measure the resistance of the equine upper airway: effects of laryngoventriculectomy and laryngoplasty', *Res Vet Sci*, 49: 229-35.
- Halloy, D. J., N. A. Kirschvink, G. L. Vincke, J. N. Hamoir, F. H. Delvaux, and P. G. Gustin. 2004. 'Whole body barometric plethysmography: a screening method to investigate airway reactivity and acute lung injuries in freely moving pigs', *Vet J*, 168: 276-84.
- Hamelmann, E.; Schwarze, J.; Takeda, K.; Oshiba, A.; Larsen, G. L.; Irvin, C. G.; Gefland, E. W. 1997. 'Noninvasive measurement of airway responsiveness in allergic mice using barometric plethysmography', *Am J Respir Crit Care Med.*, 156: 766-75.
- Haskins, Steve C. 1992. 'Monitoring and Support', *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 22: 425-31.
- Hawkins, E. C., D. B. DeNicola, and N. F. Kuehn. 1990. 'Bronchoalveolar lavage in the evaluation of pulmonary disease in the dog and cat', *J Vet Intern Med*, 4: 267-74.
- Hawkins, E. C., S. Kennedy-Stoskopf, J. Levy, D. J. Meuten, L. Cullins, D. DeNicola, W. A. Tompkins, and M. B. Tompkins. 1994. 'Cytologic characterization of bronchoalveolar lavage fluid collected through an endotracheal tube in cats', *Am J Vet Res*, 55: 795-802.

- Heard, D. J. 1998. 'Critical care monitoring', *Vet Clin North Am Exot Anim Pract*, 1: 1-10.
- Hirt, R. A., D. Dedrichs, A. Boehler, and A. M. Hoffman. 2003. 'Relationship of age, sex, body weight and hematologic and respiratory variables with airway reactivity in adult cats', *AJVR*, 64: 26-31.
- Hirt, R. A., A. Galler, S. Shibly, and A. Bilek. 2011. 'Airway hyperresponsiveness to adenosine 5'-monophosphate in feline chronic inflammatory lower airway disease', *Vet J*, 187: 54-9.
- Hoffman, A. M. 2007. 'Airway physiology and clinical function testing', *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 37: 829-43, v.
- Hoffman, A. M., N. Dhupa, and L. Cimetti. 1999. 'Airway reactivity measured by barometric whole-body plethysmography in healthy cats', *Am J Vet Res*, 60: 1487-92.
- Ilkiw, J. E., R. J. Rose, and I. C. Martin. 1991. 'A comparison of simultaneously collected arterial, mixed venous, jugular venous and cephalic venous blood samples in the assessment of blood-gas and acid-base status in the dog', *J Vet Intern Med*, 5: 294-8.
- Irizarry, R., and A. Reiss. 2009. 'Arterial and venous blood gases: indications, interpretations, and clinical applications', *Compend Contin Educ Vet*, 31: E1-7; quiz E7.
- Kelmer, E., L. C. Scanson, A. Reed, and L. C. Love. 2009. 'Agreement between values for arterial and end-tidal partial pressures of carbon dioxide in spontaneously breathing, critically ill dogs', *J Am Vet Med Assoc*, 235: 1314-8.
- Kirschvink, N., J. Leemans, F. Delvaux, F. Snaps, C. Clercx, and P. Gustin. 2005. 'Bronchodilators in bronchoscopy-induced airflow limitation in allergen-sensitized cats', *J Vet Intern Med*, 19: 161-67.
- . 2007. 'Functional, inflammatory and morphological characterisation of a cat model of allergic airway inflammation', *Vet J*, 174: 541-53.

-
- Kirschvink, N., J. Leemans, F. Delvaux, F. Snaps, S. Jaspert, B. Evrard, L. Delattre, C. Cambier, C. Clercx, and P. Gustin. 2006. 'Inhaled fluticasone reduces bronchial responsiveness and airway inflammation in cats with mild chronic bronchitis', *J Feline Med Surg*, 8: 45-54.
- Kirschvink, N., J. Leemans, F. Delvaux, F. Snaps, D. Marlin, A. Sparkes, C. Clercx, and P. Gustin. 2007. '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*, 172: 446-54.
- Koenig, J., W. McDonell, and A. Valverde. 2003. 'Accuracy of pulse oximetry and capnography in healthy and compromised horses during spontaneous and controlled ventilation', *Can J Vet Res*, 67: 169-74.
- Laxminarayan, S., A. J. G. Spoelstra, P. Sipkema, and N. Westerhof. 1978. 'Transpulmonary pressure and lung volume of the cat and the newborn: removal of cardiac effects with a digital filter', *Med. & Biol. Eng. & Comput.*, 16: 397-407.
- Lee, E. A., L. R. Johnson, E. G. Johnson, and W. Vernau. 2020. 'Clinical features and radiographic findings in cats with eosinophilic, neutrophilic, and mixed airway inflammation (2011-2018)', *J Vet Intern Med*, 34: 1291-99.
- Leemans, J., N. Kirschvink, F. Bernaerts, C. Clercx, C. Cambier, and P. Gustin. 2009. '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*, 180: 236-45.
- Lin, C. H., J. J. Lee, and C. H. Liu. 2014. 'Functional assessment of expiratory flow pattern in feline lower airway disease', *J Feline Med Surg*, 16: 616-22.
- Lin, C. H., H. D. Wu, J. J. Lee, and C. H. Liu. 2015. 'Functional phenotype and its correlation with therapeutic response and inflammatory type of bronchoalveolar lavage fluid in feline lower airway disease', *J Vet Intern Med*, 29: 88-96.

-
- Martin, M. J., and T. W. Harrison. 2015. 'Causes of chronic productive cough: An approach to management', *Respir Med*, 109: 1105-13.
- Mauderly, J. L. 1974. 'Influence of sex and age on the pulmonary function of the unanesthetized beagle dog', *J Gerontol*, 29: 282-9.
- McKiernan, B. C., Janice A. Dye, and E. Rozanski. 1993. 'Tidal breathing flow-volume loops in healthy and bronchitic cats', *J Vet Intern Med*, 7: 388-93.
- Meisner, P., and P. Hugh-Jones. 1968. 'Pulmonary function in bronchial asthma', *Br Med J*, 1: 470-5.
- Morris, J. F. 1976. 'Spirometry in the evaluation of pulmonary function', *West J Med*, 125: 110-18.
- Morris, M. J., and D. J. Lane. 1981. 'Tidal expiratory flow patterns in airflow obstruction', *Thorax*, 36: 135-42.
- Moses, Bradley L., and Glen L. Spaulding. 1985. 'Chronic Bronchial Disease of the Cat', *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 15: 929-48.
- Nafe, L. A., A. E. DeClue, T. M. Lee-Fowler, J. M. Eberhardt, and C. R. Reinero. 2010. 'Evaluation of biomarkers in bronchoalveolar lavage fluid for discrimination between asthma and chronic bronchitis in cats', *AJVR*, 71: 583-91.
- Nagler, J., and B. Krauss. 2008. 'Capnography: a valuable tool for airway management', *Emerg Med Clin North Am*, 26: 881-97, vii.
- Norton, J., J. Munro, P. Taylor, and P. Jackson. 1996. 'Pulse oximetry for assessing oxygen status of neonatal calves', *Vet Rec*, 138: 340.

- O'Connor, R. E., and R. A. Swor. 1999. 'Verification of endotracheal tube placement following intubation. National Association of EMS Physicians Standards and Clinical Practice Committee', *Prehosp Emerg Care*, 3: 248-50.
- Onmaz, A. C., C. Stoklas-Schmidt, and R. van den Hoven. 2013. 'Daily variability of forced oscillometry parameters in horses suffering recurrent airway obstruction, a pilot study', *Vet Res Commun*, 37: 11-7.
- Oostveen, E., D. MacLeod, H. Lorino, R. Farre, Z. Hantos, K. Desager, F. Marchal, and E. R. S. Task Force on Respiratory Impedance Measurements. 2003. 'The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments', *Eur Respir J*, 22: 1026-41.
- Padrid, P. A., B. F. Feldman, K. Funk, E. M. Samitz, D. Reil, and C. E. Cross. 1991. 'Cytologic, microbiologic, and biochemical analysis of bronchoalveolar lavage fluid obtained from 24 healthy cats', *Am J Vet Res*, 52: 1300-7.
- Papi, Alberto, Christopher Brightling, Søren E. Pedersen, and Helen K. Reddel. 2018. 'Asthma', *The Lancet*, 391: 783-800.
- Pardali, D., K. Adamama-Moraitou, T. S. Rallis, D. Raptopoulos, and D. Gioulekas. 2010. 'Tidal breathing flow-volume loop analysis for the diagnosis and staging of tracheal collapse in dogs', *J Vet Intern Med*, 24: 832-42.
- Proulx. 1999. 'Respiratory monitoring: Arterial blood gas analysis, pulse oximetry, and end-tidal carbon dioxide analysis', *Clin Tech Small Anim Pract.*, 14: 227-30.
- Quinn, C. T., A. L. Rasis, and G. C. Musk. 2013. 'Evaluation of Masimo signal extraction technology pulse oximetry in anaesthetized pregnant sheep', *Vet Anaesth Analg*, 40: 149-56.
- Ralston, A. C., R. K. Webb, and W. B. Runciman. 1991. 'Potential errors in pulse oximetry. I. Pulse oximeter evaluation', *Anaesthesia*, 46: 202-6.

- Reinero, C. R., A. E. DeClue, and P. Rabinowitz. 2009. 'Asthma in humans and cats: is there a common sensitivity to aeroallergens in shared environments?', *Environ Res*, 109: 634-40.
- Reinhold, P. 1997. '[Respiratory mechanics in animals. 2. The forced oscillation technique--review]', *Berl Munch Tierarztl Wochenschr*, 110: 257-66.
- Rishniw, M. 2017. 'Feline asthma or feline heartworm disease: Does the diagnosis matter?', *Vet J*, 223: 71-72.
- Rozanski, E., and A. M. Hoffman. 1999. 'Pulmonary function testing in small animals', *Clin Tech Small Anim Pract.*, 14: 237-41.
- Sanders, A. B. 1989. 'Capnometry in emergency medicine', *Ann Emerg Med*, 18: 1287-90.
- Sanders, A. B., M. Atlas, G. A. Ewy, K. B. Kern, and S. Bragg. 1985. 'Expired PCO₂ as an index of coronary perfusion pressure', *Am J Emerg Med*, 3: 147-9.
- Santos, L. J., J. Varon, L. Pic-Aluas, and A. H. Combs. 1994. 'Practical uses of end-tidal carbon dioxide monitoring in the emergency department', *J Emerg Med*, 12: 633-44.
- Saydain, G., K. C. Beck, P. A. Decker, C. T. Cowl, and P. D. Scanlon. 2004. 'Clinical significance of elevated diffusing capacity', *Chest*, 125: 446-52.
- Schulz, B. S., P. Richter, K. Weber, R. S. Mueller, G. Wess, I. Zenker, and K. Hartmann. 2014. 'Detection of feline Mycoplasma species in cats with feline asthma and chronic bronchitis', *J Feline Med Surg*, 16: 943-9.
- Skloot, G. S. 2017. 'The Effects of Aging on Lung Structure and Function', *Clin Geriatr Med*, 33: 447-57.
- Smith, T. C., and J. Rankin. 1969. 'Pulmonary diffusing capacity and the capillary bed during Valsalva and Müller maneuvers', *J Appl Physiol*, 27: 826-33.

- Stahl, C. A., K. Moller, S. Schumann, R. Kuhlen, M. Sydow, C. Putensen, and J. Guttman. 2006. 'Dynamic versus static respiratory mechanics in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome', *Crit Care Med*, 34: 2090-8.
- Staitieh, B. S., and O. C. Ioachimescu. 2017. 'Interpretation of pulmonary function tests: beyond the basics', *J Investig Med*, 65: 301-10.
- Stobie, D., D. D. Caywood, E. A. Rozanski, D. R. Bing, P. Dhokarikar, M. R. Raffae, M. S. Kannan, V. L. King, R. L. Hegstad, and D. A. Randall. 1995. 'Evaluation of pulmonary function and analgesia in dogs after intercostal thoracotomy and use of morphine administered intramuscularly or intrapleurally and bupivacaine administered intrapleurally', *Am J Vet Res*, 56: 1098-109.
- Sullivan, K. J., N. Kisson, and S. R. Goodwin. 2005. 'End-tidal carbon dioxide monitoring in pediatric emergencies', *Pediatr Emerg Care*, 21: 327-32; quiz 33-5.
- Talavera, J., N. Kirschvink, S. Schuller, A. L. Garreres, P. Gustin, J. Detilleux, and C. Clerex. 2006. 'Evaluation of respiratory function by barometric whole-body plethysmography in healthy dogs', *Vet J*, 172: 67-77.
- Taubert, A., N. Pantchev, M. G. Vrhovec, C. Bauer, and C. Hermosilla. 2009. 'Lungworm infections (*Angiostrongylus vasorum*, *Crenosoma vulpis*, *Aelurostrongylus abstrusus*) in dogs and cats in Germany and Denmark in 2003-2007', *Vet Parasitol*, 159: 175-80.
- Uystepuyst, C. H., J. Coghe, F. Bureau, and P. Lekeux. 2000. 'Evaluation of accuracy of pulse oximetry in newborn calves', *Vet J*, 159: 71-6.
- 'Verification of Endotracheal Tube Placement'. 2016. *Ann Emerg Med*, 68: 152.
- Vijayaraghavan, R., M. Schaper, R. Thompson, M. F. Stock, L. A. Boylstein, J. E. Luo, and Y. Alarie. 1994. 'Computer assisted recognition and quantitation of the effects of airborne chemicals acting at different areas of the respiratory tract in mice', *Arch Toxicol*, 68: 490-9.

Wheeldon, E. B., H. M. Pirie, E. W. Fisher, and R. Lee. 1977. 'Chronic respiratory disease in the dog', *J Small Anim Pract*, 18: 229-46.

Whitehair, K. J., G. C. Watney, D. E. Leith, and R. M. Debowes. 1990. 'Pulse oximetry in horses', *Vet Surg*, 19: 243-8.

Ybarra, W. L., L. R. Johnson, T. L. Drazenovich, E. G. Johnson, and W. Vernau. 2012. 'Interpretation of multisegment bronchoalveolar lavage in cats (1/2001-1/2011)', *J Vet Intern Med*, 26: 1281-7.

Zibrak, J. D., C. R. O'Donnell, and K. Marton. 1990. 'Indications for pulmonary function testing', *Ann Intern Med*, 112: 763-71.

XII. DANKSAGUNG

Mein Dank für ihre Beiträge zu dieser Dissertation gilt folgenden Personen: Anna Rieger für die statistische Berechnung der benötigten Fallzahlen, Dr. Jelena Palic für die Zytologie der BALF-Proben, Lina Hörner für die gegenseitige Unterstützung bei den plethysmographischen Messungen, Prof. Dr. Katrin Hartmann für die Möglichkeit, diese Dissertation an ihrem Lehrstuhl anfertigen zu dürfen, und vor allem PD Dr. Bianka Schulz für die Betreuung der Arbeit. Liebe Bianka, danke für deine Hilfsbereitschaft und liebevolle Unterstützung in allen Lebenslagen- ich habe die Arbeit mit dir sehr genossen und bin unglaublich dankbar für alles, was ich aus dieser Zeit mitnehmen durfte.

Außerdem möchte ich meinen Eltern danken, weil sie immer hinter mir stehen und mich in jeglicher Form unterstützen, meinen Freunden, die mich selbst dann noch liebhaben, wenn ich in Arbeit untergehe und ein paar Wochen nicht ansprechbar bin, und meinen Tieren, die mir jeden Tag unheimlich viel Liebe, Zuneigung und Freude schenken.

