

Evaluierung der Lungenfunktion mittels
Ganzkörperplethysmographie und radiologischer Parameter zum
Therapiemonitoring bei Katzen mit chronisch-entzündlichen
Bronchialerkrankungen

von Hannah Katharina Gareis

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

Evaluierung der Lungenfunktion mittels
Ganzkörperplethysmographie und radiologischer Parameter zum
Therapiemonitoring bei Katzen mit chronisch-entzündlichen
Bronchialerkrankungen

von Hannah Katharina Gareis

aus München

München 2024

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

Lehrstuhl für Innere Medizin der Kleintiere

Arbeit angefertigt unter der Leitung von:

Priv.-Doz. Dr. Bianka Schulz

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

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

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Bianka Schulz

Korreferenten: Univ.-Prof. Dr. Cornelia A. Deeg
Priv.-Doz. Dr. Matthias Eddicks
Priv.-Doz. Dr. Rebecca A.-M. Kenngott
Univ.-Prof. Dr. Gabriela Knubben

Tag der Promotion: 10. Februar 2024

Für meine Familie

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	1
II.	PUBLIKATION 1: ÜBERSICHTSARTIKEL.....	5
III.	PUBLIKATION 2: ORIGINAL-PUBLIKATION ZUR STUDIE 1 ...	57
IV.	PUBLIKATION 3: ORIGINAL-PUBLIKATION ZUR STUDIE 2 ...	79
V.	DISKUSSION	97
VI.	ZUSAMMENFASSUNG	109
VII.	SUMMARY.....	111
VIII.	LITERATURVERZEICHNIS	113
IX.	DANKSAGUNG.....	121

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

BAL	Bronchoalveolarlavage
BALF	Bronchoalveolarlavage-Flüssigkeit
BWBP	Barometric whole-body plethysmography
CB	Chronische Bronchitis
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
C-Penh-300	Carbachol-Konzentration, die während der Bronchoprovokation einen 300 %igen Anstieg von Penh bewirkt
FA	Felines Asthma
FLAD	Feline lower airway disease
PCR	Polymerase-Kettenreaktion

I. EINLEITUNG

Felines Asthma (FA) und feline chronische Bronchitis (CB) gelten als häufig auftretende Erkrankungen der unteren Atemwege bei Katzen und sind zusammenfassend bekannt als chronisch-entzündliche Bronchialerkrankungen (feline lower airway disease, FLAD). FLAD ist histopathologisch gekennzeichnet durch eine Entzündung der unteren Atemwege, ohne dass eine offensichtliche Ursache erkennbar ist (BAY & JOHNSON, 2004). Die klinische Differenzierung der beiden Krankheitsbilder FA und CB ist schwierig, da sie sich in ihren klinisch-pathologischen Merkmalen kaum unterscheiden (BAY & JOHNSON, 2004; PADRID, 2009; NAFE et al., 2010). Die genaue Ursache für das Entstehen der FLAD bei Katzen ist bisher nicht vollständig geklärt (BAY & JOHNSON, 2004). Bei FA vermutet man eine zugrundeliegende Hypersensitivitätsreaktion vom Typ I auf inhalede Aeroallergene (CORCORAN et al., 1995). Infolgedessen kommt es zu einer Überempfindlichkeit der Atemwege, einer Verengung der Bronchien und einem chronischen pathologischen Umbauprozess der Atemwege (REINERO & DECLUE, 2010).

Es ist bekannt, dass sich die CB beim Menschen als Folge einer Beeinträchtigung des Bronchialepithels entwickelt, beispielsweise durch Feinstaub oder toxische Gase. Es wird angenommen, dass auch die CB bei Katzen sekundär zu einem früheren Insult entsteht, der die Atemwege dauerhaft geschädigt hat. Ein solcher Insult könnte durch eingeatmete bronchiale Reizstoffe oder auch Infektionserreger verursacht werden (REINERO & DECLUE, 2010; REINERO, 2011).

Als Folge der chronischen Atemwegsentzündung bei FLAD kommt es zu einer Zerstörung der Bronchialwände, Bronchiektasien, Ödematisierung der Schleimhaut, Schleimdrüsenhypertrophie mit übermäßiger Schleimproduktion und folglich zu einer Beeinträchtigung des pulmonalen Gasaustauschs (REINERO & DECLUE, 2010). Durch die pathologischen Veränderungen der Atemwege kann schließlich auch die Lungenfunktion eingeschränkt sein (COYAYNE et al., 2011).

Die Diagnose einer FLAD basiert traditionell auf einer Kombination aus Krankheitsgeschichte, klinischer Symptomatik, Laboruntersuchungen einschließlich Hämatologie und Kotuntersuchungen zum Ausschluss von Parasiten, Röntgenuntersuchungen oder Computertomographie des Thorax, Evaluierung der gewonnenen Bronchoalveolarlavage-Flüssigkeit (BALF) und dem Ansprechen auf

eine adäquate Therapie (BYERS & DHUPA, 2005; REINERO et al., 2009; FOSTER & MARTIN, 2011; REINERO, 2011; REINERO, 2014). Betroffene Katzen werden meist mit klinischen Symptomen wie chronischem Husten, Atemnotepisoden und Atemgeräuschen beim Tierarzt vorgestellt (BYERS & DHUPA, 2005; REINERO, 2014). Zu typischen röntgenologischen Veränderungen gehören eine bronchiale bis bronchointerstitielle Lungenzeichnung, die durch Verdickung der Bronchialwände und verstärkter Schleimansammlung in den kleinen Atemwegen zustande kommt. Auch eine Erweiterung des Lungenfeldes durch Lufteinschlüsse aufgrund verengter Atemwege, die eine vollständige Ausatmung verhindern, und Atelektasen aufgrund vermehrter Schleimakkumulation, vor allem des rechten mittleren Lungenlappens, sind häufige Auffälligkeiten in der röntgenologischen Untersuchung von Katzen mit FLAD (CORCORAN et al., 1995; BAY & JOHNSON, 2004; GADBOIS et al., 2009; PADRID, 2009). Nach Ausschluss möglicher Differentialdiagnosen, wie unter anderem Herz- oder Pleuralraumerkrankungen, parasitären Erkrankungen oder bakteriellen Atemwegsinfektionen (BAY & JOHNSON, 2004; REINERO, 2014), erfolgt die Einteilung in FA und CB auf der Grundlage der zytologischen Untersuchung der gewonnenen BALF: FA ist durch eine vorwiegend eosinophile und CB durch eine neutrophile Entzündung der Atemwege gekennzeichnet (REINERO & DECLUE, 2010).

In der Vergangenheit haben bereits mehrere Autoren den Einsatz der barometrischen Ganzkörperplethysmographie (barometric whole-body plethysmography, BWBP) zur Messung der Lungenfunktion als zusätzliches diagnostisches Instrument bei Katzen mit natürlich entstandener FLAD beschrieben (HIRT et al., 2011; LIN et al., 2014). Lungenfunktionsmessungen, wie sie in der Humanmedizin bereits routinemäßig eingesetzt werden (MORRIS, 1976; RANU et al., 2011; BALAKRISHNAN & TONG, 2020), haben sich in der Veterinärmedizin bisher nicht in der alltäglichen Praxis etabliert (BAY & JOHNSON, 2004). Die Evaluierung der Lungenfunktion erlaubt eine objektivere und quantifizierbare Einschätzung einer vorliegenden respiratorischen Erkrankung und ermöglicht ein besseres Verständnis der Pathophysiologie von Atemwegserkrankungen (CRAPO, 1994). Eine direkte Übertragung der humanmedizinischen Methoden auf die Veterinärmedizin ist aufgrund der naturgemäß eingeschränkten Kooperation von Katzen nicht möglich (MCKIERNAN et al., 1993; EPSTEIN et al., 2007). Durch Modifikationen der Messtechniken wurde die Lungenfunktion bereits im Rahmen

früherer Studien bei gesunden Katzen und Katzen mit respiratorischen Symptomen, vorwiegend unter experimentellen Bedingungen, untersucht (MCKIERNAN et al., 1993; HOFFMAN et al., 1999; KIRSCHVINK et al., 2006a; BARK et al., 2007; KIRSCHVINK et al., 2007a; GARCÍA-GUASCH et al., 2012; LIN et al., 2014; GARCÍA-GUASCH et al., 2015).

Die Therapie der FLAD hat das Ziel, die chronische Atemwegsentzündung zu kontrollieren. Glukokortikoide ermöglichen die Unterdrückung des Entzündungsprozesses in den Atemwegen, indem sie die Gensynthese für Zytokine hemmen, die für die Entstehung von Entzündungen bedeutsam sind (PADRID, 2009). Der Einsatz von Bronchodilatoren kann zudem der Bronchokonstriktion entgegenwirken. Das langfristige Ziel der Therapie ist die Verbesserung der klinisch-pathologischen Befunde der FLAD (MOSES & SPAULDING, 1985; BAY & JOHNSON, 2004; PADRID, 2009; REINERO & DECLUE, 2010; COCAYNE et al., 2011; TRZIL, 2020).

Traditionell erfolgt die Einschätzung des Therapieerfolgs bei Katzen mit FA und CB meist nur anhand der klinischen Symptome (BAY & JOHNSON, 2004). In der Humanmedizin ist die objektive Messung der Lungenfunktion als Therapiemonitoring bei Asthma oder chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) der Goldstandard (MORRIS, 1976; REINERO et al., 2009; RANU et al., 2011). Bisherige Studien, die die Lungenfunktion bei Katzen mit FLAD mittels BWBP unter Therapie bereits untersucht haben, zeigten kontroverse Ergebnisse (ALLERTON et al., 2013; GALLER et al., 2013; LIN et al., 2015). Welchen Einfluss anti-entzündliche Therapie bei FLAD auf die röntgenologischen Veränderungen hat, ist bis heute nur wenig untersucht worden. Bisherige Ergebnisse widersprechen sich bezüglich des Einflusses einer anti-inflammatorischen Therapie auf die radiologischen Parameter bei Katzen mit FLAD (KIRSCHVINK et al., 2006b; VERSCHOOR-KIRSS et al., 2021)

Ziel dieser Arbeit war es zum einen zu analysieren, ob die Lungenfunktionsmessung mittels BWBP als nicht-invasive Methode zum Therapiemonitoring bei Katzen mit natürlicher FLAD eingesetzt werden kann (Studie 1). Zum anderen war es Ziel zu untersuchen, ob eine adäquate Therapie bei Katzen mit natürlicher FLAD einen Einfluss auf die radiologischen Befunde hat und ob diese mit der klinischen Symptomatik korrelieren (Studie 2). Daher wurden

im Rahmen dieser Arbeit neben klinischen und röntgenologischen Variablen Messparameter mittels BWBP vor und unter Therapie bei neu diagnostizierten Katzen mit FLAD erhoben und ausgewertet.

II. PUBLIKATION 1: ÜBERSICHTSARTIKEL

Lungenfunktionsmessung bei der Katze – eine Übersicht

Pulmonary function testing in the cat – an overview

Hannah Gareis¹

Bianka Schulz¹

¹ Medizinische Kleintierklinik, Ludwig-Maximilians-Universität München

Tierärztliche Praxis, veröffentlicht

Abdruck mit Genehmigung der Georg Thieme Verlag KG

Tierärztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere 2021; 49(06): 441-454

DOI: 10.1055/a-1640-4123

Übersichtsartikel

Lungenfunktionsmessung bei der Katze – eine Übersicht

Pulmonary function testing in the cat – an overview

Autoren

Hannah Gareis, Bianka Schulz

Institut

Medizinische Kleintierklinik, Ludwig-Maximilians-Universität München

Schlüsselwörter

Felines Asthma, Respirationstrakt, Husten, Diagnostik

Key words

Feline asthma, respiratory tract, cough, diagnostics

eingereicht 15.06.2021

akzeptiert 06.09.2021

Bibliografie

Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere 2021; 49: 441–454

DOI 10.1055/a-1640-4123

ISSN 1434–1239

© 2021. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,

70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Hannah Katharina Gareis

Medizinische Kleintierklinik

Ludwig-Maximilians-Universität München

Veterinärstraße 13

80539 München

Deutschland

H.Gareis@medizinische-kleintierklinik.de

ZUSAMMENFASSUNG

Dieser Artikel bietet eine Übersicht über verfügbare invasive und nicht invasive Lungenfunktionstests bei Katzen. Die invasiven Techniken umfassen die arterielle Blutgasanalyse sowie die Messung der Lungenmechanik. Zu den nicht invasiven Methoden gehören neben der Pulsoxymetrie und Kapnografie auch bisher nicht in den Praxisalltag integrierte Methoden wie tidale Atemfluss-Volumen-Schleifen, barometrische Ganzkörperplethysmografie und Thoraxkompression. In diesem Artikel werden Hintergründe, Durchführung, Interpretation und Limitationen der einzelnen Tests diskutiert. Bei korrekter Durchführung und Beurteilung der Befunde ermöglichen Lungenfunktionsmessungen, die Pathophysiologie von Atemwegserkrankungen bei Katzen besser zu verstehen und die vorliegende Erkrankung sowie Wirksamkeit einer Therapie objektiver einzuschätzen.

ABSTRACT

This article provides an overview of currently available pulmonary function tests in cats, divided into invasive and non-invasive methods. Invasive techniques comprise arterial blood gas analysis and measurement of pulmonary mechanics. Non-invasive techniques include pulse oximetry and capnography, as well as methods not yet integrated into everyday practice such as tidal breathing airflow-volume loops, whole-body barometric plethysmography and thorax compression. In this article, the background, execution, interpretation, and limitations of each test are discussed. Proper performance and assessment of pulmonary function measurements may aid in understanding the pathophysiology of feline respiratory disease and in increasing objectivity when assessing the existing disease and treatment efficacy.

Einleitung

Erkrankungen des Respirationstrakts stellen einen häufigen Grund zur Vorstellung von Hunden und Katzen dar [1] und werden traditionell anhand klinischer Untersuchung, Thoraxröntgen, Computertomografie, Bronchoskopie sowie der

Untersuchung von Atemwegssekreten diagnostiziert [2]. Diese diagnostischen Verfahren haben großen klinischen Nutzen, doch kann die Interpretation der Befunde durch Subjektivität beeinflusst werden [3]. Lungenfunktionsmessungen als zusätzliches Diagnostikum ermöglichen eine objektive und quantifizierbare Beurteilung der Lungenfunktion [4].

In der Humanmedizin wurden vor über 170 Jahren die ersten modernen Lungenfunktionstests entwickelt und angewendet [5], heutzutage gilt die Messung der Lungenfunktion als unverzichtbares Diagnostikum in der Respirations-, Sport- und Arbeitsmedizin [6]. Mittlerweile werden Lungenfunktionstests auch in der Veterinärmedizin immer häufiger zur Früherkennung respiratorischer Erkrankungsstadien [7], zur Beurteilung von Art und Schweregrad der Atemwegserkrankungen [8] sowie zur Evaluierung des Therapieerfolgs eingesetzt [7]. Auch bei Katzen mit respiratorischen Erkrankungen lässt sich die Lungenfunktion messen [8][9] und dies hat besonders im Zusammenhang mit häufig vorkommenden chronischen Bronchialerkrankungen (z. B. felines Asthma, chronische Bronchitis) hohe Bedeutung, um das Vorliegen und den Grad einer Bronchokonstriktion besser beurteilen zu können [10]. Lungenfunktionstests erweitern zusätzlich zu den traditionellen diagnostischen Mitteln das Verständnis der Atemmechanik, können diese jedoch nicht ersetzen. Mit Lungenfunktionstests lässt sich keine Diagnose einer respiratorischen Erkrankung stellen, doch ermöglichen sie, den Schweregrad einer Atemwegserkrankung zu quantifizieren und in einigen Fällen den anatomischen Ort der Erkrankung zu lokalisieren [1][6]. Die beim Menschen angewendeten Lungenfunktionstests erfordern i. d. R. eine umfangreiche Kooperation und aktive Beteiligung des Patienten, die von Katzen naturgemäß nicht erwartet werden können. Daher ist die direkte Übertragung dieser Tests auf veterinärmedizinische Patienten nur begrenzt möglich [9][11]. In der Vergangenheit war die Anwendung von Lungenfunktionstests in der Tiermedizin eingeschränkt durch die Durchführung in Narkose, die Invasivität bestimmter Verfahren und die Notwendigkeit der aktiven Beteiligung der Patienten [3][12][13][14][15][16][17]. Die Entwicklung neuer Testverfahren erlaubt die Evaluierung der Lungenfunktion an nicht anästhesierten, wachen Katzen bei minimalem Stress [6].

Invasive Lungenfunktionsmessung

Arterielle Blutgasmessung

Die arterielle Blutgasmessung ist die Untersuchung des Partialdrucks von Kohlenstoffdioxid und Sauerstoff im arteriellen Blut (PaCO_2 und PaO_2) [18]. Sie stellt eine wertvolle Methode zur Bewertung des Schweregrads von Atemwegserkrankungen dar [7]. Seit über 20 Jahren wird sie aufgrund der verfügbaren und preiswerten Geräte in der Veterinärmedizin routinemäßig durchgeführt [19] und gilt bis heute als Goldstandard zum Nachweis einer Hypoxämie [20]. Durch Ermittlung des arteriellen Blutgases kann die Atemfunktion eines Patienten beurteilt werden, insbesondere die Fähigkeit zur Ventilation und Oxygenierung [20]. Unter Ventilation versteht man die Belüftung der Lunge durch die Bewegung von Luft in und aus der Lunge, unter Oxygenierung die passive Diffusion von O_2 aus den Alveolen ins Blut [6]. Somit liefert die arterielle Blutgasmessung wichtige Informationen über den Gasaustausch [21]. Zu beachten ist, dass nur arterielles Blut zur Bewertung der Oxygenierung verwendet werden kann [22].

Durchführung

Der Schwierigkeitsgrad einer arteriellen Punktion hängt neben der Erfahrung des Probennehmers von Größe und Stabilität des Patienten ab [19]. Bei Katzen kann sie schwierig sein [23] und erfolgt daher meist unter Sedation. Die A. femoralis ist gewöhnlich das einzige Gefäß, das größenbedingt bei Katzen eine Probengewinnung ermöglicht [19]. Nach Lokalisierung der Arterie durch Tasten wird die geschorene Punktionsstelle gereinigt und desinfiziert [19]. Der Totraum der Spritze sollte Heparin als Antikoagulans enthalten, da andere Antikoagulanzen zu Veränderungen des Säure-Basen-Status im Blut führen können [24]. Blutgasspritzen aus Glas eignen sich für arterielle Blutproben besser als Kunststoffspritzen, da in Kunststoff der PaO_2 bei verzögerter Auswertung falsch erhöht sein kann [25]. Die Gefäßpunktion erfolgt im 45° - bis 90° -Winkel [19]. Zur Vorbeugung einer Hämatombildung sollte nach der Probengewinnung 5–10 Minuten lang Druck auf die Punktionsstelle ausgeübt werden [7]. Die Verschlusskappe der Blutgasspritze muss direkt nach der Blutentnahme aufgesetzt werden, da andernfalls durch Diffusion der Gase zwischen der Probe und der

atmosphärischen Luft verfälschte Ergebnisse auftreten können [20]. Auch Luftblasen können bei Vermischung mit der Blutprobe die Resultate verändern [23][26][27]. Durch Diffusion von O₂ in die Blutprobe und Diffusion von CO₂ aus dem Blut kann der PaO₂ falsch-hoch und der PaCO₂ falsch-niedrig ausfallen [20][26]. Grund dafür ist ein deutlich niedrigerer CO₂- und ein höherer O₂-Partialdruck in der atmosphärischen Luft im Vergleich zur Blutprobe [23][26]. Die analysierten Blutgaswerte werden auf die Körpertemperatur der Katze zum Zeitpunkt der Blutentnahme korrigiert, um akkurate Messergebnisse zu erhalten [28]. Die Messung von PaO₂ und PaCO₂ sowie pH-Wert erfolgt direkt, Sauerstoffsättigung, Gesamt-CO₂-Gehalt des Bluts, Basenüberschuss und Bikarbonat sind berechnete Variablen [23]. Bei Katzen mit häufiger erforderlicher Blutgasanalyse kann ein arterieller Verweilkatheter die Belastung durch eine wiederholte Gefäßpunktion minimieren [19][29]. Referenzbereiche aus der Literatur für arterielle Blutgaswerte bei gesunden Katzen finden sich in ►Tab. 1 [20][30].

►**Tab. 1** Referenzwerte für arterielle Blutgaswerte bei Katzen bei Atmung von Raumluft auf Meeresspiegelhöhe [20][30].

►**Table 1** Reference values for arterial blood gas analysis in cats when breathing room air at sea level [20][30].

Arterieller Blutgaswert	Einheit	Referenzbereich
pH-Wert	–	7,21–7,41
Sauerstoffpartialdruck (PaO ₂)	mmHg	95–115
Kohlenstoffdioxidpartialdruck (PaCO ₂)	mmHg	26–36
Sauerstoffsättigung (SpO ₂)	%	> 95
Bikarbonat (HCO ₃ [–])	mmol/l	14,5–20,5
Basenüberschuss (BE)	mmol/l	–11,4 bis –1,4

Interpretation

Anhand der arteriellen Blutgasanalyse kann die Fähigkeit zur Ventilation sowie der Oxygenierungsstatus eines Patienten beurteilt werden [20]. Eine Hypoxämie (verminderte Oxygenierung) ist definiert als PaO₂ < 80 mmHg bei Atmung von

Raumluft auf Meeresspiegelhöhe (mindestens 20,9 % Sauerstoff) [6][31]. Ursächlich für eine Hypoxämie können Hypoventilation, Diffusionsstörung, venöse Blutbeimengungen in der Lunge oder im Herz durch Rechts-links-Shunt sowie Ungleichheit zwischen Ventilation und Perfusion sein [32]. Hypoxämie gilt als der häufigste Befund bei Katzen mit chronischen Atemwegserkrankungen [7]. Bei bestehender Hypoxämie kann anhand wiederholter arterieller Blutgasanalysen eine direkte Sauerstoffsupplementierung gesteuert und das Ansprechen auf die Therapie überwacht werden [20]. Hypoxämie ist nicht mit Hypoxie zu verwechseln. Hypoxie bezeichnet eine verminderte Sauerstoffversorgung auf Gewebeebene, die sich nicht durch einen Laborwert messen lässt [6].

Kontraindikationen

Bei Katzen mit einer Thrombozytopenie oder Koagulopathie sollte aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos auf eine arterielle Blutentnahme verzichtet werden. Benötigt eine Katze zur Stabilisierung eine Sauerstoffsupplementierung, darf diese nicht zugunsten der Probenentnahme unterbrochen werden. Die Auswertung einer arteriellen Blutgasanalyse ist unter Berücksichtigung der Sauerstoffsupplementierung trotzdem möglich [19].

Fazit

Die arterielle Blutgasanalyse stellt bei felinen respiratorischen Erkrankungen ein wertvolles diagnostisches Mittel zur Evaluierung der Sauerstoffversorgung, der Ventilation und des Säure-Basen-Status dar, die sich durch klinische Untersuchung allein mitunter nur schwer evaluieren lassen. Die Gewinnung einer arteriellen Blutprobe ist nicht nur technisch anspruchsvoll, sondern bei instabilen hypoxischen Katzen auch risikoreich und sollte daher nur durch geschultes Personal erfolgen [20].

Lungenmechanik – Compliance und Widerstand

Die Lungenmechanik befasst sich mit den Zusammenhängen zwischen Lungenvolumen, Druck und Luftströmungsraten. Sie kann durch Beurteilung der Compliance, d. h. der pulmonalen Elastizität, und des Atemwegswiderstands beschrieben werden [1]. Die Compliance der Lunge (C_L) ist das Maß für die Dehnbarkeit des elastischen Lungengewebes [1] und definiert als

Volumenänderung (ΔV) pro Einheit der Druckänderung (Δp) über die Lunge: $C_L = \Delta V / \Delta p$ in ml/cm H₂O [10][32]. Je höher C_L , desto einfacher kann sich die Lunge mit Luft füllen [1]. Der Atemwegswiderstand der Lunge (R_L), ausgedrückt in cm H₂O/l/s, ist ein Maß für die Druckmenge, die während eines Atemzugs erforderlich ist, um einen bestimmten Luftfluss zu ermöglichen [6][33], und wird durch gleichzeitige Messung von transpulmonalem Druck, Volumen und Fluss ermittelt [33]. Im Gegensatz zu C_L bezieht sich R_L auf die nicht elastischen Strukturen der Lunge und wird v. a. durch die kleinen Bronchien bestimmt [6]. Bei verringertem Atemwegsdurchmesser ist ein größerer Druck für das Erreichen desselben Luftflusses (bei gleichem Luftvolumen im gleichen Zeitraum) erforderlich [33]. Bei isovolumentrischen Bedingungen ist R_L die Differenz des transpulmonalen Drucks (ΔP_{transp}) geteilt durch die Änderung des Luftflusses ($\Delta V'$): $R_L = \Delta P_{\text{transp}} / \Delta V'$ [1][10].

Die Messung der Lungenmechanik wurde an gesunden Katzen, Katzen mit experimentell induzierten Bronchialerkrankungen zu Forschungszwecken [12][13][14][15][16][17][34][35] sowie an Katzen mit natürlich entstandenen bronchopulmonären Erkrankungen [10] beschrieben. Für die meisten Tierbesitzer kommt diese Methode aufgrund der erforderlichen Vollnarkose bei dem bestehenden erhöhten Narkoserisiko für Patienten mit Atemwegserkrankungen nicht infrage [3][36] und steht auch nicht als Routineverfahren zur Verfügung [37].

Durchführung

Neben einer Vollnarkose und endotrachealen Intubation des Patienten wird ein an den Tubus angeschlossener Pneumotachograph (misst die Volumenänderungen) benötigt. In den mittleren thorakalen Teil der Speiseröhre wird ein Ösophagusballon eingeführt und mit einem Differenzdruckwandler die Differenz zwischen dem Druck im Ösophagus und dem Atemwegsöffnungsdruck (Druck am Endotrachealtubus) gemessen [1][6][10]. Der ösophageale Druck dient zur Schätzung des intrapleuralen Drucks [6]. Ein pulmonalmechanischer Analysator berechnet R_L und C_L [10].

Bei der Compliancemesung werden 2 Methoden unterschieden [1][6]: Die statische Compliance (C_{stat}) [38] umfasst die Messung der Compliance sowohl des Lungenparenchyms als auch der Brustwand [1], die dynamische Compliance (C_{dyn}) [10][39][40] gibt die Elastizität des Lungenparenchyms und den Durchmesser der kleinen (peripheren) Atemwege wieder [1]. C_{stat} ist definiert als Volumenänderung

bei einer gegebenen Änderung des transpulmonalen Drucks mit Nullgasfluss durch Messung während eines kurzen inspiratorischen Halts [6]. C_{dyn} ist die Volumenänderung bei einer gegebenen Änderung des transpulmonalen Drucks während eines aktiven Atemzugs [6][10][33].

Die Compliance der Lunge hängt von der Größe und dem Brustumfang der Katze ab [1][6][33]. Bei gesunden Katzen beträgt C_{dyn} ca. 17 ml/cm H₂O [10][33]. Der Atemwiderstand in einer gesunden Katzenlunge ist gering, so dass ein leichter Luftstrom möglich ist [6], und beträgt ca. 30 cm H₂O/l/s [10][33].

Im Gegensatz zu früher verwendeten Messmethoden mittels Speiseröhrenballon werden seit einigen Jahren bei Katzen bevorzugt Beatmungsgeräte genutzt [6][37][41][42].

Interpretation

Jeder Krankheitsprozess mit Einbeziehung des Lungenparenchyms hat Einfluss auf die Compliance. Eine reduzierte Compliance bei restriktiven Lungenerkrankungen kann durch Prozesse wie Lungenödem, Lungenentzündung, Lungentrauma und Lungenfibrose verursacht werden und erfordert höhere Atemwegsdrücke für die Aufrechterhaltung eines normalen Tidalvolumens [1][6]. Bei Vorliegen eines Lungenemphysems steigt hingegen C_{dyn} infolge einer Schädigung des elastischen Stützsystems [33].

Zu einer Erhöhung des Atemwegwiderstands führen Atemwegsobstruktionen, die den Luftstrom in den Bronchien behindern, wie es z. B. bei einer chronischen Bronchitis oder felinem Asthma der Fall ist [6][33]. R_L ist also umso größer, desto stärker die Atemwegsverengung ist [1][33].

Limitationen

Zur Ermittlung der Lungenmechanik bei Katzen ist eine Vollnarkose nötig [3]. Außerdem erfordert die Messung spezielles Training und Ausrüstung [37].

Fazit

Durch die Messung von Compliance und Atemwegwiderstand können wertvolle Informationen über die Lungenmechanik gewonnen und damit zwischen restriktiven (verringerte Compliance) und obstruktiven (erhöhter Widerstand) respiratorischen Erkrankungen unterschieden werden. Aufgrund der begrenzten

Verfügbarkeit und invasiven Natur eignet sie sich jedoch nicht für den Einsatz in der täglichen Praxis [36][37].

Nicht invasive Lungenfunktionsmessung

Pulsoxymetrie

Pulsoxymetrie ist eine nicht invasive, schnelle und kontinuierliche Messung der Hämoglobinsättigung mit Sauerstoff im arteriellen Blut und dient zur Abschätzung des Oxygenierungsstatus [43][44][45]. Wie erwähnt gilt die Messung von PaO_2 im arteriellen Blutgas als Goldstandard zur Bewertung der Oxygenierung. Für Katzen, bei denen die Gewinnung einer arteriellen Blutprobe nicht möglich oder kontraindiziert ist, stellt die Pulsoxymetrie ein alternatives, leicht durchführbares und sicheres Verfahren zur Ermittlung des Oxygenierungsstatus dar [20][46]. Das Pulsoxymeter misst die Sauerstoffsättigung (SpO_2 , Anteil des mit Sauerstoff gebundenen Hämoglobins am gesamten Hämoglobin). Sie hängt mit dem PaO_2 zusammen. Das Verfahren der Pulsoxymetrie ist für die Anwendung bei Katzen validiert [20].

Der erste Bericht über das Prinzip der Oxymetrie in der Humanmedizin stammt aus dem Jahr 1932 [47] und bereits 1990 wurde die Oxymetrie als weit verfügbare, einfache, nicht invasive und zuverlässige Methode zur Überwachung der Oxygenierung beschrieben [48]. Mittlerweile gilt die Pulsoxymetrie in den meisten human- und veterinärmedizinischen Kliniken als Standardtechnik [44] zur kontinuierlichen Überwachung von Patienten während oder nach einer Narkose sowie von Patienten mit schwerwiegenden respiratorischen Erkrankungen [43][46][49]. Sie ermöglicht zudem eine bessere Einschätzung der Dringlichkeit einer Sauerstoffzufuhr [50].

Durchführung

Die Pulsoxymetrie kann an wachen und anästhesierten Katzen durchgeführt werden [46]. Der Großteil der Geräte verfügt über einen Clip mit 2 Fotosendern (LEDs) auf der einen Seite und einem Fotorezeptor auf der gegenüberliegenden Seite [44]. Zu jedem Zeitpunkt der Messung muss sichergestellt werden, dass Fotosender und Fotorezeptor direkt gegenüberliegen, um Signalverzerrungen zu vermeiden [50].

Flache Modelle, die den Fotosender auf derselben Seite wie den Fotorezeptor tragen und Lichtreflexion zur Analyse nutzen, wurden ursprünglich für die Verwendung an der menschlichen Stirn konzipiert. Pulsoxymeter mit Sonden für die rektale Messung sind ebenfalls erhältlich [44]. Vor der Anwendung sollte geprüft werden, ob die Sonde sauber und unbeschädigt ist, da Beschädigungen zu falschen Messwerten führen können. Zur Funktionsprüfung kann der Bediener den Clip an einer Fingerspitze ansetzen und auf Richtigkeit der Pulsfrequenz sowie adäquate Sauerstoffsättigungswerte kontrollieren [46]. Da sich die Absorptionsspektren von humanem und felinem Hämoglobin sehr ähneln, ist die Nutzung von für den Gebrauch am Menschen entwickelten Pulsoxymetern bei Katzen möglich [51].

In der Regel werden die genauesten Werte an Schleimhäuten gemessen [46]. Bei sedierten, narkotisierten oder moribunden Katzen funktionieren Pulsoxymetersonden am besten an der Zunge, während wache Katzen dies oft nicht gut tolerieren [43][44][46]. Bei Katzen mit pigmentierter Maulschleimhaut kann es zu falsch niedrigen oder fehlenden Messwerten kommen, weshalb die Pulsoxymetrie bei diesen Tieren an der Präputial- oder Vulvaschleimhaut erfolgen sollte. Alternative Messorte sind Wangenschleimhaut, Ohrmuschel, unpigmentierte Leistenhaut, unpigmentierte Pfotenballen und Zwischenzehenhaut. Für flache Sonden kann ein freigeschorenes Areal über der großen Arterie an der ventralen Oberfläche des Schwanzansatzes genutzt werden [44][46]. Bei Katzen mit dichtem Fell wird im Allgemeinen empfohlen, die Messstelle für den direkten Kontakt der Sonde mit der Haut zu scheren [44]. Zur Erhöhung der Messgenauigkeit kann eine Fixierung mit Klebeband oder flexiblem Verbandsmaterial nötig sein und die Sondenstelle sollte häufig mit Wasser, Kochsalzlösung oder Gleitmittel befeuchtet werden. Ist eine Fixierung nötig, sollte stündlich auf Sauberkeit und Gewebeschäden kontrolliert werden [44][46]. Auch feuchte Mulltupfer zwischen Zunge und Sonde können durch Steigerung der Gewebedurchblutung, Erhaltung der korrekten Position des Clips und Abschirmung des Fotosensors von Umgebungslicht die Signalqualität verbessern [50][52]. Ist eine kontinuierliche Messung erforderlich, sollte die Stelle der Sondenplatzierung zur Vermeidung einer Gewebeschädigung nach einigen Stunden gewechselt werden. Grundsätzlich ist darauf zu achten, dass der Clip das Gewebe nicht stark komprimiert, da sich sonst durch Verdrängung des Bluts aus dem Kapillarraum falsch niedrige Messwerte ergeben können [46]. Die Messlokalisierung ist idealerweise warm, sauber und gut durchblutet [44][46]. Bei stark hypovolämischen oder hypothermen Katzen sollte

die Sonde möglichst nah an einem zentralen Gefäß platziert werden, um ein möglichst akkurates Ergebnis zu erhalten [46].

Die meisten Monitore zeigen die Herzfrequenz und manchmal auch die Pulssignalintensität und Pulswellenform des Patienten an [44] (►Abb. 1). Durch Kontrolle der Übereinstimmung von gemessener Frequenz und tatsächlicher Pulsfrequenz sowie Analyse der Pulswellenform kann die Richtigkeit der Messung überprüft werden [44][46]. Eine erhöhte Atemfrequenz, Anstrengung oder Hecheln können vom Pulsoxymeter fälschlicherweise als Pulsfrequenz registriert werden und damit zur Anzeige falscher Werte führen. Um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten, sollte eine Reihe von wiederholten Messungen stattfinden [46].



►**Abb. 1** Monitor eines Pulsoxymeters. Die obere Zahl gibt die Sauerstoffsättigung an (%), die untere Zahl die Pulsfrequenz (Schläge/Minute). Anhand der linken Leuchtsignalspalte (blauer Pfeil) kann die Signalqualität der Messung überprüft werden. Der Perfusionsindex auf der rechten Seite (schwarzer Pfeil) misst die Pulsstärke des Patienten. In der oberen rechten Ecke (gelber Pfeil) leuchtet ein Warnsignal auf, wenn die Sauerstoffsättigung absinkt. Quelle: © H. Gareis.

►**Fig. 1** Monitor of a pulse oximeter: The upper number indicates the current oxygen saturation (%). The lower number shows the pulse rate (beats per minute). The light signal column on the left (blue arrow) can be used to check the signal quality of the measurement. The perfusion index on the right of the numerical display (black arrow) measures the pulse strength of the patient. A warning signal

lights up in the upper right corner (yellow arrow) when the oxygen saturation drops.

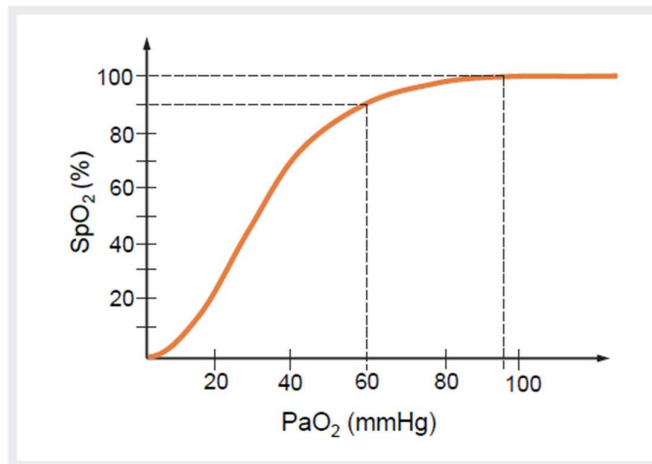
Source: © H. Gareis.

Methodik

Oxymeter funktionieren nach dem Prinzip des Lambert-Beer-Gesetzes, nach dem die Konzentration einer unbekanntes, in einem Lösungsmittel gelösten Substanz durch Lichtabsorption bestimmt werden kann [48]. Pulsoxymeter ermitteln die prozentuale Hämoglobinsättigung mit Sauerstoff durch quantitative Analyse der Lichtabsorptionsunterschiede zwischen sauerstoffreichem Hämoglobin (Oxyhämoglobin) und sauerstoffarmem Hämoglobin (desoxygeniertes Hämoglobin) im arteriellen Blut [44][49]. Hierzu wird die Haut durch die Leuchtdioden beleuchtet und durch den Fotorezeptor die Lichtabsorption bei 2 Lichtwellenlängen (660 nm [rot], 940 nm [infrarot]) gemessen [49][50][53][54][55]. Diese speziellen Wellenlängen werden verwendet, da die Absorptionseigenschaften von Oxyhämoglobin und desoxygeniertem Hämoglobin bei diesen beiden Wellenlängen differieren [48]: Oxyhämoglobin absorbiert Licht im Infrarotbereich besser, im roten Bereich des Lichtspektrums hingegen weniger gut als desoxygeniertes Hämoglobin [44]. Die Menge des absorbierten Lichts hängt also von der Art des Hämoglobins und der Wellenlänge des Lichts ab [50] und ist im durchstrahlten Gewebe umgekehrt proportional zur Hämoglobinkonzentration [49]. Das Verhältnis von Oxyhämoglobin zu Gesamthämoglobin wird dann als Sauerstoffsättigung in Prozent ausgedrückt [56]. Bevor das Pulsoxymeter Messwerte anzeigt, benötigt es mehrere Herzzyklen für die Signalsuche. Die gemessene Sauerstoffsättigung ist mit einem hörbaren Ton verbunden, der durch abnehmende Frequenz mit sinkender Sättigung als akustisches Warnsignal dienen kann [50].

Interpretation

Für Katzen gilt ein Messwert zwischen 96 und 100 % als physiologisch, vorausgesetzt die Katze ist bei Bewusstsein und atmet Raumluft mit 20,9 % Sauerstoff auf Meereshöhe. Unter diesen Bedingungen liegt der PaO_2 im Bereich 85–110 mmHg entsprechend der Sauerstoff-Hämoglobin-Dissoziationskurve (= grafische Darstellung der Beziehung zwischen der arteriellen Hämoglobinsauerstoffsättigung und dem PaO_2 , ► Abb. 2).



► **Abb. 2** Schematische Darstellung der Sauerstoff-Hämoglobin-Dissoziationskurve zur Veranschaulichung der Beziehung zwischen der Sauerstoffsättigung (SpO_2) und dem Sauerstoffpartialdruck (PaO_2). Zu beachten ist, dass Änderungen des PaO_2 bei bereits hohem PaO_2 minimale Veränderungen der SpO_2 bewirken, da das Hämoglobin bereits fast zu 100 % gesättigt ist. Im Gegensatz dazu führt ein PaO_2 von rund 60 mmHg bereits bei kleinen Absenkungen zu einem starken Abfall der SpO_2 [48][50]. Quelle: © H. Gareis.

► **Fig. 2** Schematic representation of the oxygen-haemoglobin dissociation curve to illustrate the relationship between oxygen saturation (SpO_2) and oxygen partial pressure (PaO_2). It should be noted that changes in PaO_2 with a PaO_2 that is already high result in minimal changes in SpO_2 , as haemoglobin is already almost 100 % saturated. In contrast, a PaO_2 of around 60 mmHg leads to a sharp drop in SpO_2 even with small decreases [48][50]. Source: © H. Gareis.

Eine schwere Hypoxämie liegt vor, wenn die SpO_2 92–90 % und der Sauerstoffpartialdruck (PaO_2) 60 mmHg unterschreitet. Patienten mit einer Zyanose gelten bereits als stark hypoxämisch, da sich eine Zyanose meist erst bei einer Sauerstoffsättigung ≤ 85 % entwickelt, doch sollte eine nicht vorliegende Zyanose nicht als Zeichen einer adäquaten Oxygenierung herangezogen werden [46][50].

Bei der Interpretation der Messwerte muss beachtet werden, dass PaO_2 und SpO_2 keine lineare, sondern eine sigmoidale Beziehung aufweisen. Daraus resultiert Folgendes: Ändert sich der PaO_2 bei einem Patienten mit einem Ausgangswert von ca. 100 mmHg, hat das kaum eine Änderung der SpO_2 zur Folge, da das

Hämoglobin bereits zu fast 100 % gesättigt ist. Im Gegensatz dazu kommt es bei einem PaO₂ von ca. 60 mmHg bereits bei geringer Absenkung zu einem starken Abfall der SpO₂. Somit bedeutet ein Messwert von 90 % nicht auch eine gute SpO₂, sondern eine klinisch relevante Hypoxämie, da die PaO₂ dieser Katze wahrscheinlich ≤ 70 mmHg ist. Bei Katzen mit Sauerstoffzufuhr weisen SpO₂-Werte < 98 –100 % auf eine eingeschränkte Lungenfunktion hin [46]. In solchen Fällen sollte eine Blutgasanalyse als zusätzliche Überwachungsmaßnahme diskutiert werden [50].

Limitationen

Katzen sind naturgemäß häufig unkooperativ und stressanfällig, was eine pulsoxymetrische Messung erschweren kann [46]. Für die Erfassung einer adäquaten Sauerstoffsättigung muss an der Stelle zur Sondenplatzierung eine Pulsation gewährleistet sein. Katzen mit schlechter Perfusion als Folge verminderter Herzleistung durch Herzrhythmusstörungen, Bradykardie oder Tachykardie, peripherer Vasokonstriktion, Gefäßerkrankung oder Hypothermie können falsch-niedrige SpO₂-Werte aufweisen, da der Sensor ein echtes Signal dann nur schwer von Hintergrundrauschen unterscheiden kann [23][50][53]. Das Auffinden einer Pulsquelle zur akkuraten Messung kann bei fettleibigen Katzen oder bei vorliegenden Ödemen ebenfalls erschwert sein [46]. Als Ursachen für falsche Messwerte bei adäquater SpO₂ kommen übermäßig helles Raumlicht, zu trockene Sondenplatzierungsstelle sowie übermäßige Bewegung oder Zittern des Tieres in Betracht [23][44][46].

Interferenzen können bei Dyshämoglobinämie (z. B. durch Kohlenmonoxid [CO], Methämoglobinämie oder fetales Hämoglobin), durch Farbstoffe und Pigmente wie Methylenblau, Indocyaningrün und Bilirubin, im Zustand einer schweren Anämie oder verstärkter venöser Pulsation verursacht werden [46][48][49][53][57]. Da die Pulsoxymetrie nicht die O₂-Transportkapazität widerspiegelt, kann ein hochgradig anämischer Patient trotz verminderter O₂-Konzentration im arteriellen Blut durch das Hämoglobindefizit eine unveränderte SpO₂ aufweisen [48]. Bei der Beurteilung der pulsoxymetrischen Messwerte ist zu beachten, dass Katzen mit einer Carboxyhämoglobinämie (Hämoglobinsättigung mit CO anstelle von O₂) ebenso physiologische und damit falsch-hohe SpO₂-Werte aufweisen können, da die Pulsoxymetrie aufgrund ähnlicher Absorptionsmuster von Oxy- und Carboxyhämoglobin nicht zwischen den beiden Hämoglobinarten differenzieren

kann [46][49][50][58]. Zur Unterscheidung zwischen allen relevanten Hämoglobinarten ist die Messung mit einem CO-Oximeter erforderlich, die bei Patienten mit Verdacht einer CO-Vergiftung, Aufnahme von Giftstoffen wie Zwiebeln oder Paracetamol, die die Bildung von Methämoglobin fördern, indiziert [46][50].

Die sigmoidale Form der Sauerstoff-Hämoglobin-Dissoziationskurve kann dazu führen, dass bei einer Katze mit sehr hohem PaO₂ eine Hypoxämie ohne arterielle Blutgasanalyse übersehen werden könnte [44][53]. Da die SpO₂ kein Kriterium für die Ventilation darstellt, sollten kritisch kranke Katzen zusätzlich anhand von PaCO₂ oder endtidalem CO₂ (s. Abschnitt „Kapnometrie und -grafie“) überwacht werden [46].

Fazit

Die Pulsoxymetrie ist eine schnelle, nicht invasive Technik, die bei Katzen häufig angewendet wird. Bei der Beurteilung der Messwerte sollten die Limitationen der pulsoxymetrischen Messung berücksichtigt werden und ggf. zusätzlich eine weitere Abklärung mittels CO-Oximeter oder arterieller Blutgasanalyse erfolgen [23][44][46][49].

Kapnometrie und -grafie

Die Kapnometrie ermöglicht eine nicht invasive Messung des ausgeatmeten CO₂ [23][44][59][60][61]. Der Abtransport des im Körper produzierten CO₂ stellt den primären Antrieb zum Atmen dar [62] und steht in direktem Zusammenhang mit dem Zustand der Perfusion, Ventilation und des Stoffwechsels [63]. Der maximale CO₂-Partialdruck kann zu dem Zeitpunkt gemessen werden, an dem der letzte Teil des Alveolargases ausgeatmet wird (Ende der Expiration, kurz vor Beginn der Inspiration), und wird als endtidales CO₂ (EtCO₂) bezeichnet [50][60]. EtCO₂ repräsentiert in etwa den PaCO₂ [23][50]. Die EtCO₂-Messung im Kapnometer ermöglicht somit eine zuverlässige und kontinuierliche Überwachung der Ventilation eines Patienten. Bei der Beurteilung der Messwerte ist jedoch zu beachten, dass die Methode keinen direkten Ersatz für eine kontinuierliche Messung des PaCO₂ darstellt [61]. Im Kapnometer wird das Messergebnis als numerischer Wert angezeigt [60]. Die Kapnografie ist dagegen die grafische Darstellung des EtCO₂ als Funktion über die Zeit oder des Volumens in Form einer

wellenförmigen Kurve (Kapnogramm) [60][61][64]. Diese kann zur Einschätzung der Messrichtigkeit hilfreich sein und wichtige Hinweise auf zugrundeliegende physiologische Bedingungen und Krankheitsprozesse liefern [60][62].

Das 1943 entwickelte Prinzip der Kapnografie beruht auf der Fähigkeit von CO₂, Infrarotlicht zu absorbieren [65]. Weitere Forschung und technologische Entwicklung lieferten die Grundlage für den breiten Einsatz der modernen Kapnografie [60][63]. Sie gilt in der Humanmedizin im Anästhesiemonitoring als unverzichtbar [61] und durch Verfügbarkeit von handlicheren und preiswerteren Geräten stellt sie auch in der Veterinärmedizin ein alltägliches, unentbehrliches Verfahren zur nicht invasiven, einfachen, kontinuierlichen Überwachung des CO₂-Gehalts der Atemgase dar. Außerdem minimiert sie die Notwendigkeit einer wiederholten arteriellen Punktion zur Blutgasanalyse, die v. a. bei Katzen schwierig durchzuführen ist [63].

Die Kapnografie lässt sich zur Überwachung der Ventilation während einer Anästhesie einsetzen und kann zur frühzeitigen Erkennung sedierungsbedingter Hypoventilation dienen, die klinisch oder durch Pulsoxymetrie oft erst später entdeckt wird [60][66][67][68]. Sie ermöglicht die Überprüfung der korrekten Platzierung eines Endotrachealtubus oder einer Ernährungssonde [60][61][62][63][69]. Darüber hinaus liefert das EtCO₂ Informationen zur Kreislauftsituation eines Patienten: Durch Änderungen des Herzminutenvolumens und der damit zusammenhängenden Änderung der pulmonalen Durchblutung kann das EtCO₂ frühzeitig auf Hypovolämie oder eine zu tiefe Anästhesie hinweisen [61]. Nach diesem Prinzip ermöglicht die EtCO₂-Messung auch, die Wirksamkeit einer kardiopulmonalen Reanimation einzuschätzen [44][50][63][70]. Ferner lässt sich die Kapnografie nutzen, um Informationen zur Durchgängigkeit der Atemwege bei Verdacht auf Atemwegsobstruktionen, zu Ventilations-Perfusions-Beziehungen in der Lunge und den Stoffwechsel aufgrund der CO₂-Produktion zu erhalten sowie die Funktion von Beatmungsgeräten zu überprüfen [60][61][64].

Durchführung

Kapnometer werden anhand der Lokalisation der CO₂-Messung klassifiziert: Man unterscheidet Haupt- und Seitenstromanalysatoren [44][59][60][61][63][64]. Der Hauptstromkapnometer misst die CO₂-Konzentration im primären Luftstrom durch das Einbringen einer Atemwegsadapterküvette zwischen dem Endotrachealtubus und dem Y-Stück des Beatmungssystems. Die Küvette enthält eine

Infrarotlichtquelle sowie einen gegenüberliegenden Fotodetektor, der zur Verhinderung falscher Messwerte durch Wasserdampfkondensation auf ca. 39 °C erhitzt wird. Die infraroten Lichtstrahlen durchqueren die Atemgase und der Fotodetektor erfasst und analysiert die CO₂-Absorption [44][59][61][63][64][71][72]. Der große Vorteil dieser Methode liegt in der Aufrechterhaltung eines geschlossenen Atemsystems und der damit verbundenen patientennahen, unmittelbaren Messung direkt im Atemkreislauf [44][59][61][63][64][72]. Der Hauptnachteil ist die sperrige und schwere Ausstattung des Analysators, die zu einer Vergrößerung des Totraums oder aufgrund des Gewichts zum Abknicken des Endotrachealtubus oder unabsichtlicher Extubation führen kann [44][50][61][63][64][72]. Die Überwachung nicht intubierter Patienten mittels Hauptstromanalyse gestaltet sich schwierig [61][64]. Seitenstromkapnometer messen die CO₂-Menge kontinuierlich in abgesaugtem Gas aus dem primären Atemkreislauf. Das Gas wird über eine dünne Saugschlauchleitung, die mittels T-Stück-Adapter mit dem Atemsystem verbunden ist, in eine Messkammer geleitet [44][59][60][61][63][64][71][72]. Da der Ansaugeschlauch auch in ein Nasenloch eingeführt und dort fixiert werden kann, ist die Seitenstrommethode auch bei nicht intubierten, spontan atmenden Katzen möglich [44][60][61][64][72][73]. Weitere Vorteile sind eine leichtere Handhabung, ein geringer Totraum und die Möglichkeit, neben CO₂ andere Gase zu messen. Zu den Nachteilen zählen das Verstopfungsrisiko der dünnen Schlauchleitung durch Atemwegssekrete oder Kondensation, die verzögerte Bestimmung des EtCO₂ durch den Transport des ausgeatmeten Gases aus dem Atemkreislauf sowie das Ansaugen von Fremdluft aus undichten Stellen im Atemkreislauf. Fremdluft kann durch Verdünnung der Probe zu falsch niedrigen Messwerten führen [44][61][63][64][72].

Methodik

Zur quantitativen Messung des CO₂-Gehalts der Ausatemluft gibt es mehrere physikalische Methoden: Raman-Streuung, Massenspektroskopie und Infrarotspektroskopie [44][61][63][72][73]. Das Prinzip der Raman-Streuung beruht auf der Absorptionsfähigkeit von Molekülen (CO₂, O₂, N, etc.) im Gas bei verschiedenen charakteristischen Wellenlängen, nachdem ein Argon-Laserstrahl auf das ausgeatmete Gas gerichtet wurde [44][61][72]. Bei der ältesten Technologie, der Massenspektroskopie, wird das ausgeatmete Gas einem

ionisierenden Elektronenstrahl ausgesetzt und durch Anlegen eines Magnetfelds lassen sich die Gase mit unterschiedlichen Molekulargewichten nach Masse und Ladung trennen. Heutzutage kommt am häufigsten die Infrarot-Lichtabsorption zum Einsatz, bei der ein gefilterter Infrarotlichtstrahl durch das ausgeatmete Gas zu einem Fotodetektor gesendet wird. Dieser misst die vom CO_2 absorbierte Lichtmenge, aus der ein Rückschluss auf den CO_2 -Gehalt möglich ist [44][60][61][63][72].

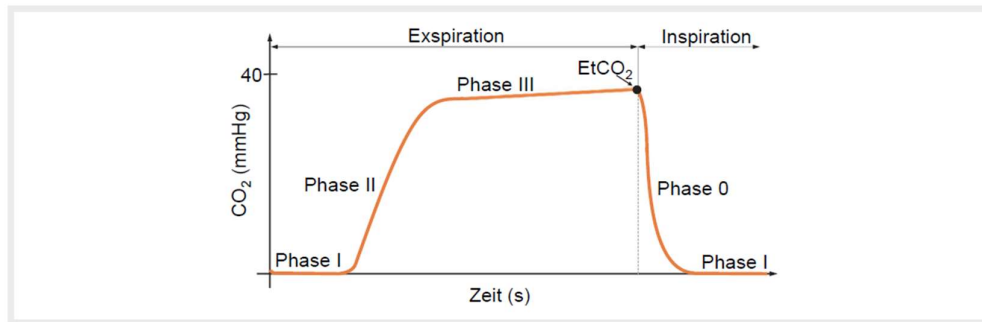
Interpretation

Ein $\text{EtCO}_2 > 45$ mmHg weist auf eine Hyperkarbämie hin. Ursächlich hierfür kann eine gesteigerte Produktion von CO_2 durch eine erhöhte Stoffwechsellage oder eine verminderte Elimination aus dem Körper infolge Hypoventilation sein. Neben physiologischen Prozessen (z. B. körperliche Anstrengung, erhöhte Kohlenhydratzufuhr) kommen pathologische Bedingungen wie Fieber, Sepsis, Hyperthyreose, Trauma oder Verbrennungen in Betracht. Apnoe oder eine versehentliche endobronchiale Intubation können zu einer Hyperkapnie ($\text{EtCO}_2 > 80$ mmHg) führen. Bei Rückatmung durch unzureichende Frischgasflussrate oder Erschöpfung des Natronkalkabsorbers ist ebenfalls ein erhöhter EtCO_2 -Wert zu erwarten [32][44][50][60][63].

Erniedrigte EtCO_2 -Werte entstehen durch verringerte Produktion oder vermehrte Elimination von CO_2 . Zugrunde liegen können Hypothermie, Hypothyreose, Sedation oder Lähmung sowie Hyperventilation oder eine abnehmende Herzleistung [44][60][74]. Ein plötzlicher, starker Abfall von mehr als 15 mmHg kann auf einen Ausfall der Beatmung, Trennung des Patienten vom Atmungskreislauf oder eine Apnoe hinweisen. Ein vollständiger Kreislaufkollaps durch eine massive Lungenembolie oder einen kardiopulmonalen Herzstillstand und damit fehlende Lungenperfusion hat ebenfalls einen abrupten Abfall zur Folge [44][50][63][74].

Kapnometer, die ein Kapnogramm anzeigen, können durch Analyse der Wellenform zusätzlich bei der Interpretation helfen und Probleme erkennen, die ohne Kapnogramm möglicherweise unerkannt blieben [44]. Nur bei normaler Form des Kapnogramms kann der EtCO_2 als Näherungswert für den PaCO_2 gewertet werden und ermöglicht damit quantitative Aussagen zur Ventilation des Patienten [61]. Ein normales Kapnogramm lässt sich in 4 Phasen einteilen [75] (►Abb. 3): Phase I (= CO_2 -Basislinie) stellt das Ende der Inspiration (Einatmung von CO_2 -

freier Luft) sowie den Beginn der Expiration (Ausatmung von CO₂-freiem Gas aus dem anatomischen Totraum) dar. Der gemessene Basislinienwert sollte gleich oder nahe Null sein [44][60][61][63][76]. Ein Anstieg der Basislinie erfolgt bei klinisch relevanter Rückatmung von bereits ausgeatmetem CO₂. Ursächlich können ein erschöpfter Atemkalknatronabsorber, defekte Einwegventile oder eine unzureichende Frischgasflussrate sein [44][61][62][63]. Phase II (= expiratorischer Aufwärtshub) ist charakterisiert durch einen steilen Anstieg des ausgeatmeten CO₂, der durch die Ausatmung von gemischtem alveolarem und anatomischem Totraumgas entsteht [44][60][61][63][76]. Die Steigung der Phase II ist abgeflacht bei verzögerter Ausatmung von alveolarem Gas, z. B. infolge mechanischer Obstruktion durch Sekrete oder funktioneller Obstruktion aufgrund von Bronchokonstriktion bei felinem Asthma [61][63]. Phase III (= expiratorisches Plateau, Alveolarplateau) tritt ein, wenn es zur Expiration rein alveolärer Luft kommt. Diese Phase ist als Plateau mit leichter Steigung ausgebildet, wobei der höchste Punkt dem aktuellen EtCO₂ entspricht [44][60][61][63][76]. Eine zunehmende Steigung ohne Ausbildung eines Plateaus weist auf eine obstruktive Erkrankung der oberen oder unteren Atemwege hin [61][63]. Ein wellenförmiger oder treppenartiger Anstieg kann durch tracheobronchiale Sekretansammlung mit resultierender ungleichmäßiger alveolärer Entleerung während der Expiration entstehen [61]. Ursächlich für einen Abfall des Plateaus sind Hypoxämie, Hyperkarbie, erhöhter Atemantrieb bei unzureichender Narkose oder Pneumothorax. Bei normaler Form, aber niedriger Plateauhöhe kann verminderte pulmonale und systemische Perfusion, Hypothermie, Hyperventilation und erhöhte Totraumventilation vorliegen [61][62][63]. Phase 0 (= inspiratorischer Abwärtshub, Downstroke) tritt kurz nach Beginn der folgenden Inspiration ein. Aufgrund der Einatmung von atmosphärischer, CO₂-freier Luft fällt der Messwert nahezu vertikal auf 0 ab [44][60][61][63][76]. Ist dieser Abfall abgeflacht, kann es sich ursächlich um ein Leck oder Undichtigkeit im Atemkreislauf, verzögerte Gasabsaugung im Seitenstromanalysator oder eine Atemwegsobstruktion handeln [61][63].



► **Abb. 3** Schematische Darstellung eines normalen Kapnogramms mit 4 Phasen. Phase I = CO₂-Basislinie, Phase II = expiratorischer Aufwärtshub, Phase III = expiratorisches Plateau, Alveolarplateau. Höchster Punkt des Plateaus entspricht dem aktuellen EtCO₂. Phase 0 = inspiratorischer Abwärtshub, Downstroke [44][60][61][63][75][76]. Quelle: © H. Gareis.

► **Fig. 3** Schematic representation of a normal capnogram with 4 phases. Phase I = CO₂-baseline, phase II = expiratory upstroke, phase III = expiratory plateau, alveolar plateau. Highest point of the plateau corresponds to current EtCO₂. Phase 0 = inspiratory downstroke [44][60][61][63][75][76]. Source: © H. Gareis.

Limitationen

Zur Vermeidung der großen Fehlerhäufigkeit bei der Anwendung und Interpretation dieser Methode muss ausreichendes Verständnis der physiologischen Grundlagen vorliegen. Da die gemessenen EtCO₂-Werte und der PaCO₂ von vielerlei Variablen beeinflusst werden, sollte der kapnometrisch gemessene Wert nur nach kritischer Hinterfragung als Maß für den PaCO₂ verwendet werden. Die Kapnografie dient vorwiegend dem Monitoring von intubierten Patienten (z. B. in Narkose oder bei Beatmung) [61].

Fazit

Die Kapnometrie und -grafie ist eine schnelle, relativ kostengünstige und nützliche Technik mit weitreichender Anwendung in der klinischen Praxis bei intubierten Katzen [44][61][62]. Bei korrekter Interpretation dient sie als effektives Hilfsmittel zur Beurteilung der Atemfunktion und erhöht damit die Patientensicherheit [60][62]. Obwohl einige Studien gezeigt haben, dass die gemessenen Werte nicht immer genau den PaCO₂ widerspiegeln, ist die Bestimmung des EtCO₂ wertvoll, um plötzlich auftretende Veränderungen zu erkennen [63]. Die Limitationen sollten

bedacht werden und die Ergebnisse zu jedem Zeitpunkt im Zusammenhang mit der Anamnese, klinischen Befunden und ggf. der arteriellen Blutgasanalyse sorgfältig interpretiert werden [44][50].

Spirometrie und tidale Atemfluss-Volumen-Schleifen

(„tidal breathing flow-volume loops“, TBFVL)

Die Spirometrie gilt in der Humanmedizin als das am häufigsten verwendete nicht invasive Verfahren zur Untersuchung von statischen und dynamischen Lungenfunktionsparametern sowie Atemstromstärken [21][32][77]. Sie ermöglicht durch erzwungene Expiration nach maximaler Inspiration die Messung unterschiedlicher Parameter wie das forcierte expiratorische Volumen pro Sekunde (FEV1), die forcierte Vitalkapazität (FVC) und das als „Tiffeneau-Index“ bezeichnete Verhältnis der beiden Parameter (FEV1/FVC) [6] [21][77]. Anhand der erhobenen Werte und der grafischen Darstellung von Atemfluss und Volumen als forcierte expiratorische Atemfluss-Volumen-Schleifen dient die Spirometrie als Goldstandard für Diagnose, Festlegung des Schweregrads, Therapiemonitoring, Überwachung des Krankheitsverlaufs und Einschätzung der Prognose von obstruktiven Atemwegserkrankungen (z. B. „chronic obstructive pulmonary disease“ [COPD]) sowie in geringem Ausmaß restriktiven Lungenerkrankungen (z. B. Lungenfibrose) [4][6][21][77][78][79]. Bei Veterinärpatienten ist die Spirometrie aufgrund fehlender Compliance nicht gleichermaßen durchführbar und ermöglicht nur Messungen während der Ruheatmung ohne Atemanstrengungen [2][6][80]. Durch grafische Darstellung der Beziehung zwischen den dynamischen Parametern von Volumen und Atemfluss in In- und Expiration der Atemzüge kann jedoch auch bei Katzen beurteilt werden, ob eine Begrenzung des Luftstroms durch Atemwegsobstruktion vorliegt [6][7][37]. Diese Kurven werden als tidale Atemfluss-Volumen-Schleifen (TBFVL) bezeichnet. Ursprünglich wurden die TBFVL zur Beurteilung von obstruktiven Atemwegserkrankungen bei Säuglingen, Kleinkindern oder schwer erkrankten Patienten eingeführt, die ebenfalls nicht zur aktiven Mitarbeit in der Lage sind [1][81]. Später wurden sie auf die Veterinärmedizin übertragen [82][83] und an gesunden Katzen und Katzen mit chronischen Bronchialerkrankungen untersucht [9]. Da sich das Aussehen der Schleifen und die zugehörigen Schleifenindizes bei Vorliegen moderater bis schwerwiegender Obstruktionen der Atemwege vorhersehbar verändern [1], dienen

sie auch bei Katzen als diagnostisches Mittel zur Detektion von Atemwegsobstruktionen [9].

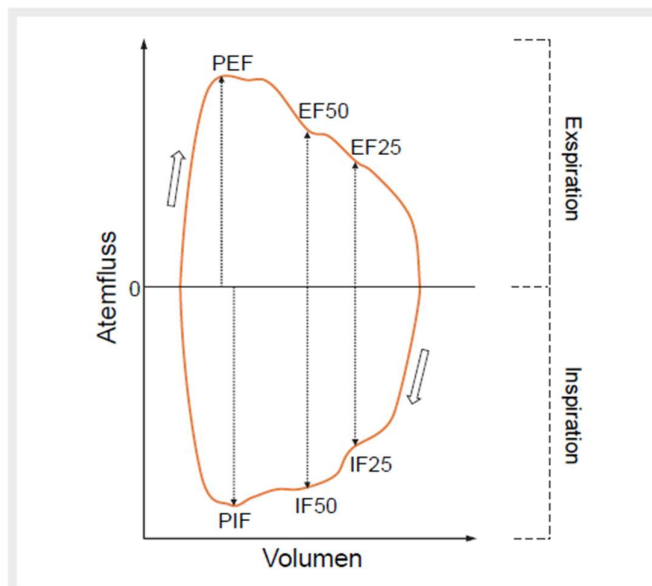
Durchführung

Zur Ermittlung der TBFVL kann ein Handspirometer oder Pneumotachograf verwendet werden, der bei der wachen Katze an eine eng anliegende Gesichtsmaske, beim anästhesierten Tier an einen Endotrachealtubus angeschlossen wird [1][2][6][84]. In der Regel bedarf es keiner Sedation und die Katze sollte in entspannter Umgebung Raumluft atmen [1][6][7] und sich zunächst 2–3 Minuten an die Situation gewöhnen dürfen [6]. Für die Messung werden außerdem Druckschläuche, Differenzdruckwandler, Verstärker, Digitalisierer und eine Datenerfassungssoftware benötigt. Vor Beginn sollte der Pneumotachograf mit bekanntem Fluss oder Volumen kalibriert werden [1][2]. Der Differenzdruckwandler im Pneumotachografen misst und zeichnet das Luftstrommuster auf [1][2]. Durch die Luftstromrate kommt es zu einem messbaren Druckabfall zwischen den beiden Seiten des Geräts, der proportional zur Luftstromgeschwindigkeit ist. Unter Berücksichtigung der Durchflussrate kann das Volumen gemessen werden. Computerprogramme ermöglichen die grafische Darstellung des Atemflusses gegen das Volumen auf der x- und y-Achse, die entstehenden Schleifenformen dokumentieren die Beziehung zwischen Luftstrom, Volumen und Zeit [1][6]. Zur Analyse dienen Schleifen, die frei von Artefakten wie Vokalisation, Schnurren, Schlucken oder Bewegung sind. In der Vergangenheit wurden zur Erhöhung der Sensitivität bei nur geringgradigen klinischen Anomalien Atemstimulanzien (10 %iges CO₂, Doxapramhydrochlorid i. v.) appliziert [1][3]. TBFVL wurden bei Katzen auch im Rahmen der barometrischen Ganzkörperplethysmografie (s. u.) ermittelt und dort als Pseudo- TBFVL bezeichnet [36].

Interpretation

Anhand der TBFVL lassen sich qualitative und quantitative Parameter bewerten. Qualitative Parameter beziehen sich auf das Erscheinungsbild der Schleifen. Bei Spontanatmung ist der inspiratorische Arm der Schleife negativ und der expiratorische Arm positiv [1][6] und sie ähnelt dem Buchstaben D [1] (► Abb. 4). Die Einatmung beginnt auf der x-Achse auf der rechten Seite der Schleife und setzt

sich im Uhrzeigersinn fort. Die maximale inspiratorische Flussrate liegt nahe dem Ende der Inspiration, die maximale expiratorische Flussrate zu Beginn der Ausatmung [1]. Quantitative Parameter sind computertechnisch berechnete Schleifenindizes wie z. B. Tidalvolumen (VT), Atemfrequenz (RR), Spitzenexpirations- und Spitzeninspirationsfluss (PEF, PIF), Expirations- bzw. Inspirationsfluss, an dem 25 %, 50 % oder 75 % des Tidalvolumens ausgeatmet sind (EF25, EF50, EF75, IF25, IF50, IF75), Expirations- und Inspirationszeit (T_e , T_i) [1][2][6][82]. Auch die Minutenbeatmung (= Luftvolumen, das einem Patienten durch ein mechanisches Beatmungsgerät zugeführt wird) ist spirometrisch bei Katzen messbar [1][84]. Physiologische Schleifenformen und TBFVL-Indizes bei gesunden Katzen sind in der Literatur beschrieben [3][9].



► **Abb. 4** Schematische Darstellung einer tidalen Atemfluss-Volumen-Schleife bei einer spontan atmenden, gesunden Katze mit Markierung ausgewählter Parameter. PEF = Spitzenexpirationsfluss; EF50/EF25 = Expirationsfluss, an dem 50 % bzw. 25 % des Tidalvolumens ausgeatmet sind; PIF = Spitzeninspirationsfluss; IF50/IF25 = Inspirationsfluss, an dem 50 % bzw. 25 % des Tidalvolumens ausgeatmet sind. Diese Parameter können für die Berechnung weiterer TBFVL-Indizes genutzt werden [1][3][6][9]. Quelle: © H. Gareis.

► **Fig. 4** Schematic representation of a tidal airflow-volume loop in a spontaneously breathing healthy cat with selected parameters. PEF = peak expiratory flow; EF50/EF25 = expiratory flow at which 50 % and 25 % of tidal volume is exhaled, respectively; PIF = peak inspiratory flow; IF50/IF25 = inspiratory flow at which

50 % and 25 % of tidal volume is exhaled, respectively. These parameters can be used to calculate other TBVFL indices [1][3][6][9]. Source: © H. Gareis.

Anhand von Luftstromänderungen in TBFVL lassen sich feste oder dynamische Atemwegsobstruktionen erkennen [1][3][6][82][83]. Feste Obstruktionen der oberen Atemwege (z. B. Masse, Striktur) verursachen durch Einschränkungen des Luftstroms und verringerten Spitzenluftstrom eine Abflachung der inspiratorischen wie auch der expiratorischen Anteile der TBFVL [1][3][6]. Die Auswirkungen dynamischer Obstruktionen hängen stark von der Lokalisation ab: Eine Obstruktion der oberen Atemwege (z. B. Trachealkollaps) führt zu einer Abflachung des inspiratorischen Schleifenanteils, während eine Obstruktion der unteren Atemwege (z. B. chronische Bronchitis, felines Asthma) eine Abflachung der Kurve in der späten Expirationsphase zur Folge hat [1][6][9][82][83]. Im Vergleich zu gesunden Katzen zeigen Katzen mit chronisch entzündlichen Bronchialerkrankungen zudem Abweichungen der Schleifenindizes, die die Abnahme der Expirationsströme des Patienten widerspiegeln und auf eine Abflachung am Ende der Expirationsschleife hinweisen [9]. Gibt es Anzeichen einer Begrenzung des Luftflusses, sind diese klinisch relevanter als bei der forcierten Expiration bei Menschen, bei der durch aktive kräftige Ausatmung der Verschluss der Atemwege gefördert wird [2].

Limitationen

Die Hauptlimitation durch die Anwendung bei Katzen während der Ruheatmung ohne maximale Patientenanstrengung kann zur Folge haben, dass eine leichtere Atemwegsobstruktion mit klinischer Relevanz übersehen wird [1][2][3]. Bei wachen Katzen kann das Atemmuster durch die Gesichtsmaske beeinflusst werden, woraus möglicherweise ein falsch hohes VT resultiert. Bei beatmeten Katzen ist zu beachten, dass es aufgrund des komplexen Beatmungskreislaufs und dessen Beziehung zur Körpergröße zu großen Abweichungen zwischen gemessenen und tatsächlichen Tidalvolumina kommen kann [84].

Fazit

Die modifizierte Form der spirometrischen Messung bei Katzen erfordert nur eine Minimalausrüstung und kann durch die TBFVL nützliche Informationen über eine

mögliche Begrenzung des Luftstroms bei wachen Katzen und über die Beatmung bei anästhesierten Katzen liefern [1][37]. Aufgrund fehlender Verfügbarkeit einer kostengünstigen Ausrüstung und des erforderlichen geschulten Personals ist sie in der klinischen Praxis nur begrenzt einsetzbar und kommt aktuell v. a. in der Forschung zur Anwendung [2][6].

Barometrische Ganzkörperplethysmografie

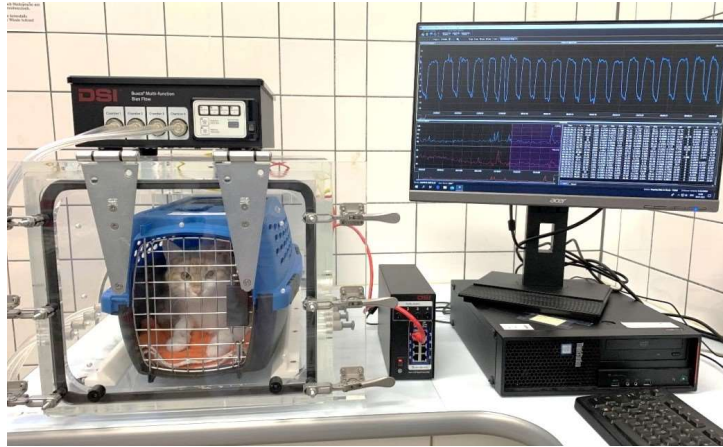
(„barometric whole-body plethysmography“, BWBP)

Die ursprünglich zur Anwendung bei Säuglingen entwickelte barometrische Plethysmografie [89] wurde an Nagetieren [90][91][92][93][94][95], Schweinen [96], gesunden Hunden [97][98][99] und Hunden mit brachyzepalem obstruktivem Atemwegssyndrom [97][98][99][100][101][102] untersucht. Auch gesunde [103][104][105][106] und adipöse Katzen [107], Katzen mit experimentell induzierter Erkrankung [105][106][108][109][110][111] sowie natürlicher Erkrankung der unteren Atemwege [36][85][86][88][112][113][114][115] wurden bereits mit dieser Methodik evaluiert. Die Anwendung der traditionellen Form der Plethysmografie aus der Humanmedizin bei Katzen erforderte aufgrund der nicht möglichen aktiven Mitarbeit beim Atmen gegen ein geschlossenes Mundstück Modifikationen [2][6]. Die BWBP gilt als ein von Katzen gut toleriertes Verfahren [36][84][85] zur Beurteilung der Atemwegsreaktivität und zur Diagnose sowie Überwachung des Ansprechens auf die Therapie bei Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen [6][84][86][87][88]. Sie ermöglicht die Messung der gesamten Lungenkapazität, funktionellen Residualkapazität sowie des Residualvolumens der Lunge [6]. Hauptindikationen sind Asthmaverdacht inklusive Therapiemonitoring, intermittierende, schlecht lokalisierbare Atemwegserkrankungen und Verdacht auf Vorliegen fester Atemwegsobstruktionen [84].

Durchführung

Ein Ganzkörperplethysmograf ist ein aus Plexiglas bestehender luftdichter Kasten (►Abb. 5), der mit einem Vorspannungsfluss von Raumluft oder 100 %igem O₂ belüftet wird. Dieser verhindert eine Ansammlung von CO₂ in der Kammer sowie Überhitzung, die das ermittelte Signal abschwächen würde [6][84]. An der Kammerwand befinden sich ein Pneumotachograf mit bekanntem Widerstand und

ein Differenzdruckwandler, der die Druckänderungen in der Kammer misst und aufzeichnet. Letztgenannter ist an eine Datenerfassungskarte mit Vorverstärker und dann an einen Computer mit Softwareprogramm zur Erkennung der Druckänderungen in Echtzeit angeschlossen [1][6][78][84]. Die Katze wird wach, nicht sediert und nicht fixiert in die Kammer gesetzt [1][84][105].



► **Abb. 5** Durchführung der Ganzkörperplethysmografie bei einer Katze. In einer luftdichten Plexiglaskammer sitzt der Patient in einer Katzentransportbox und atmet in Ruhe. Auf der Kammer steht ein über Schläuche mit der Kammer verbundener Versorger für den Vorspannungsfluss mit Sauerstoff. An der Kammerwand ist ein Pneumotachograf befestigt, der Druckschwankungen misst und diese über einen Druckwandler an die Computersoftware weitergibt. Am Monitor wird die Messung angezeigt und für die spätere Analyse gespeichert. Quelle: © H. Gareis.

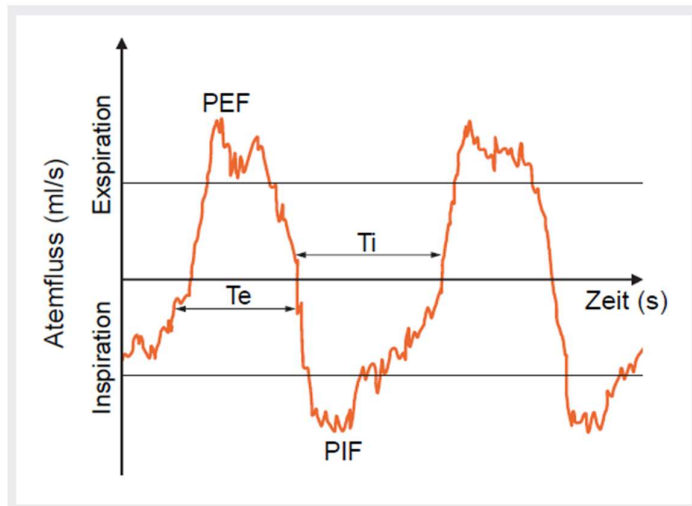
► **Fig. 5** Whole-body plethysmography in a cat. In an airtight Plexiglas chamber, the patient sits in a cat transport box and breathes at rest. On top of the chamber, there is a provider of preload oxygen flow connected to the chamber via tubing. A pneumotachograph is attached to the chamber wall. It measures pressure fluctuations and transmits these to the computer software using a pressure transducer. The measurement is displayed on the monitor and stored for later analysis. Source: © H. Gareis.

Methodik

Während die Katze in Ruhe atmet, werden die von der Ein- und Ausatemluft erzeugten Druckänderungen in der Kammer aufgezeichnet [6][57]. Diese Druckänderungen beruhen auf 2 Prozessen: zum einen auf der Gaskompression und

-expansion durch Thoraxbewegungen, zum anderen auf der Erwärmung und Befeuchtung der eingeatmeten Luft in der Lunge während der Inspiration sowie der Kühlung und Kondensation der ausgeatmeten Luft bei Expiration [57][116]. Thoraxbewegungen induzieren Druckänderungen auf folgende Weise: Durch Kontraktion der Atemmuskulatur bei der Einatmung wird das Thoraxvolumen und folglich das Lungenvolumen vergrößert. Zu diesem Zeitpunkt strömt trotz des höheren Lungenvolumens noch keine Luft in die Lunge, da sie zur Überwindung des Strömungswiderstands eine Druckdifferenz benötigt. Stattdessen kommt es zur Volumenzunahme in der Kammer. Nach dem Boyle-Mariotte-Gesetz führt eine Volumenzunahme (bei konstanter Gasmenge und Temperatur) zu einer Abnahme des Drucks: Der Alveolardruck fällt tiefer als der Umgebungsdruck und eine Druckdifferenz entsteht. Diese bewirkt einen „Antrieb“ des inspiratorischen Atemstroms, der die Luftmenge in der Lunge ansteigen lässt. Die Änderung der Luftmenge in der Lunge hinkt der Änderung des Lungenvolumens also hinterher und wird als Verschiebevolumen bezeichnet. Durch das Verschiebevolumen reduziert sich das Kammervolumen und damit erhöht sich der Druck in der Kammer. Erschlafft die Thoraxmuskulatur bei der Expiration, kehrt sich der Ablauf um [117].

Das zweite Phänomen der entstehenden Druckänderungen beruht auf Änderungen von Temperatur und Feuchtigkeit der Luft in der Lunge während der Atmung: Bei der Inspiration erfolgt eine Erwärmung, Befeuchtung und folglich Ausdehnung der eingeatmeten Luft, was eine Nettoänderung des Kammerluftvolumens und damit einen Druckanstieg in der Kammer zur Folge hat. Bei der Expiration kommt es zum gegenteiligen Effekt und damit zur Kühlung und Kondensation der ausgeatmeten Luft [57][89][116]. Durch die Druckänderungen in der Kammer entstehen Atmungswellen (► Abb. 6) [116].



► **Abb. 6** Schematische Darstellung der Atmungswellen im Ganzkörperplethysmografen. T_i = Inspirationszeit, T_e = Expirationszeit, PIF = Spitzeninspirationsfluss, PEF = Spitzenexpirationsfluss [1]. Quelle: © H. Gareis.

► **Fig. 6** Schematic representation of the respiratory waves by barometric whole-body plethysmography. T_i = inspiration time, T_e = expiration time, PIF = peak inspiratory flow, PEF = peak expiratory flow [1]. Source: © H. Gareis.

Da die Signale im Gegensatz zur Spirometrie keine direkte Messung des Luftstroms in den oberen Atemwegen (Nase und Mund) darstellen, werden sie als Pseudostrom- und Pseudovolumenschätzungen bezeichnet [6][84][118]. Die erzeugte Wellenform dient zur Messung der Parameter Atemfrequenz (FF, Atemzüge/Minute), Inspirations- und Expirationszeit (T_e/T_i , s) sowie zur Ermittlung von Druckänderungen durch jedes Tidalvolumen (PT). Aus diesen Messungen lassen sich mehrere Atmungsparameter und Pseudo-TBFVL (s. Abschnitt „Spirometrie und tidale Atemfluss-Volumen-Schleifen [TBFVL]“) ableiten und im Computer aufzeichnen (► Tab. 2) [84][116][118][119]. Während Bewegungen der Katzen aufgezeichnete Messkurven sollten nicht zur Analyse genutzt werden [105][116].

Nach Erfassung der Ausgangsdaten kann zur Erhöhung der Sensitivität ein Bronchoprovokationstest durchgeführt werden [84]. Hierzu wurde bei Katzen bisher v. a. Carbachol eingesetzt. Je stärker die Hyperreaktivität der Atemwege ist, umso weniger Substrat des Bronchoprovokators wird zur Auslösung einer

Bronchokonstriktion benötigt [88][106][111][120][121]. Der Parameter C-Penh300 % gibt dabei die Carbacholkonzentration an, die Penh, einen Indikator der Bronchokonstriktion (► Tab. 2), auf 300 % des Ausgangswerts ansteigen lässt. Eine Korrelation des Parameters C-Penh300 % mit Atemwegswiderstand, Bronchokonstriktion und Bronchodilatation wurde beschrieben [98][104][106].

► **Tab. 2** Beispiele für Atmungsparameter, die bei der Ganzkörperplethysmografie gemessen werden können [116][118][119].

► **Table 2** Examples for respiratory parameters measurable during whole-body barometric plethysmography [116][118][119].

Parameter	Erläuterung
Tidalvolumen (VT; ml)	zwischen normaler Ein- und Ausatmung bewegtes Luftvolumen
Minutenvolumen (MV; ml/min)	Volumen des aus der Lunge eingeatmeten Gases pro Minute
inspiratorischer Arbeitszyklus (%)	prozentualer Anteil der Inspirationszeit an der Gesamtdauer des Atemzyklus
inspiratorische Flussrate (ml/s)	Menge der in einer bestimmten Zeit eingeatmeten Luft
Gesamtatmungszykluszeit (s)	Zeit, die für einen gesamten Atemzyklus benötigt wird
Spitzeninspirationsfluss (PIF; ml/s)	geschätzter maximaler inspiratorischer Fluss, der in einem Atemzug auftritt
Spitzenexpirationsfluss (PEF; ml/s)	geschätzter maximaler expiratorischer Fluss, der in einem Atemzug auftritt
endinspiratorische Pause (EIP; ms)	Pause zwischen Ende der Inspiration und Beginn der Expiration
endexpiratorische Pause (EEP; ms)	Pause zwischen Ende der Expiration und Beginn der nächsten Inspiration
Relaxationszeit (Tr; s)	Zeit, die das Tier benötigt, um eine bestimmte Menge an Volumen zu verbrauchen
Pause (PAU)	Indikator der Bronchokonstriktion, $PAU = Te - Tr/Tr$
Verstärkte Pause	Indikator der Bronchokonstriktion,

(Penh)	$Penh = PEF/PIF \times (Te - Tr)/Tr$
--------	--------------------------------------

Interpretation

Mittels BWBP können Obstruktionen der oberen und unteren Atemwege durch erhöhten Atemwiderstand evaluiert werden. Aufgrund der erhöhten Druckänderungen in der Kammer kommt es zu einer verstärkten Kompression und Expansion des Gases [84][122]. Katzen mit Bronchokonstriktion weisen erhöhte Werte der Indikatoren PAU und Penh (►Tab. 2) sowie Veränderungen der Signalcharakteristika auf [84]. Es konnte gezeigt werden, dass der berechnete Quotient PEF/PEF_{50} (expiratorischer Spitzenfluss geteilt durch den expiratorischen Fluss am Ende des expiratorischen Volumens plus 50 % Tidalvolumen) eine Differenzierung zwischen gesunden Katzen und Katzen mit natürlicher Erkrankung der unteren Atemwege ermöglicht [36]. Signifikant erhöhte Penh-Werte ergaben sich auch bei mit *Ascaris suum* sensibilisierten Katzen nach Allergenprovokation [111] und Katzen mit *Dirofilaria immitis*-Infektion [114]. Studien zufolge kann BWBP potenziell genutzt werden, um zwischen felinem Asthma und chronischer Bronchitis zu unterscheiden [112][115]. Bei der Analyse der BWBP sollte beachtet werden, dass die Atemwegsreaktivität bei gesunden Katzen mit zunehmendem Alter abnimmt [103] und einige Parameter (Penh, Te, Ti, PIF, PEF, RR) zirkadianen Veränderungen unterliegen [104]. Die Interpretation der Messwerte beruht auf dem Vergleich mit bekannten Referenzwerten für Katzen [88][104].

Limitationen

Der Parameter Penh gilt als Indikator der Bronchokonstriktion als umstritten, da Änderungen des Werts oft nicht mit dem Atemwiderstand korrelieren [98][122][123][124][125][126]. Es gibt aber auch Untersuchungen, die sowohl Penh als auch C-Penh300 % als geeignete Parameter zur Diagnose von Atemwegserkrankungen beschreiben [84][87][88][103][126].

Fazit

Die BWBP dient als sicheres und gut toleriertes Verfahren zur Messung der Atemwegsreaktivität bei Katzen, v. a. wenn eine Narkose und invasive Verfahren vermieden werden sollen [36][88][106][118][120]. Ob Penh ein ausreichend

zuverlässiger Parameter des Atemwegswiderstands ist, muss für Katzen erst noch bewiesen werden [126].

Partiell forcierter maximaler expiratorischer Fluss mittels Thoraxkompression

Bei Säuglingen und Kleinkindern gelten aufgrund fehlender Kooperationsfähigkeit die gleichen Einschränkungen für die Auswahl von Lungenfunktionstests wie bei Katzen [8][11][127]. Die bei Säuglingen am häufigsten angewendete nicht invasive Methode zur Analyse forcierter expiratorischer Fluss-Volumen-Kurven ist die schnelle Thoraxkompression („Squeeze-Technik“) [8][127][128][129][130]. Sie ermöglicht die Messung der Compliance und des Widerstands der gesamten Atemwege und wurde als Technik für die Beurteilung des forcierten maximalen expiratorischen Flusses bei ruhendem Lungenvolumen (V'_{\max} FRC) erfolgreich für den Einsatz bei Katzen adaptiert [8][11]. Streng genommen handelt es sich dabei um partiell forcierte expiratorische Fluss-Volumen-Schleifen, da sie vom Ende einer normalen Ruheinspiration und nicht nach maximaler Inspiration der gesamten Lungkapazität aus durchgeführt werden [8][127].

Durchführung

Die leicht sedierte Katze wird sternal gelagert und der gesamte Brustkorb und Bauch mit einer unelastischen, größenverstellbaren Leinenjacke umschlossen. In der Jacke befindet sich ventral ein aufblasbarer Plastiksack, der durch einen Schlauch mit dem Kompressionssystem verbunden ist und mittels Luftpumpe unter Druck gesetzt wird. Der Druck kann manuell kontrolliert werden. Der Plastiksack unter der Katze wird auf atmosphärischen Druck entlüftet, bis zu dem Zeitpunkt, an dem die Thoraxkompression stattfindet. Die Katze erhält eine Gesichtsmaske, an die ein beheizter, auf 37–38 °C gehaltener Pneumotachograf angeschlossen ist.

Ein Differenzdruckwandler erfasst und verstärkt die Drucksignale des Pneumotachografen. Er misst den Druck im Bereich des Mauls und im aufblasbaren Plastiksack. Zur Sicherheit der Katze sollte an jeder Tischseite eine Segeltuchplane angebracht werden. Vor dem Einsatz wird das System kalibriert und auf Leckage überprüft. Mit einem Computerprogramm werden vor Beginn der Thoraxkompression erste Ruheatmungen erfasst. Die Kammer wird dann mit einem bestimmten Kompressionsdruck (z. B. 50 cm H₂O) unter Druck gesetzt.

Computergesteuert kann die Kompression des Thorax durch die Druckerhöhung im Plastiksack am Ende der folgenden Inspiration erfolgen. Nach der Thoraxkompression wird der Druck sofort wieder abgelassen, damit die Katze normal weiter atmen kann, bis die gleiche Kompression erneut stattfindet. Der maximal erreichte expiratorische Fluss kann als V'_{\max} FRC angenommen werden. Nach Elimination der Schleifen mit Artefakten, Unregelmäßigkeiten und Unterbrechungen lassen sich mit dem Computer Durchschnittswerte für Tidalvolumen (VT), Atemfrequenz (FF) und ggf. die Minutenbeatmung berechnen [8][11].

Interpretation

Zur Interpretation der Messungen wird neben V'_{\max} FRC die Formanalyse der Fluss-Volumen-Schleife herangezogen [127][131]. Aufgrund des Mangels an Studien bei Katzen können die Resultate derzeit nur mit denen von Säuglingen verglichen werden [8]. Bei Kindern gilt eine gerade oder konvexe Expirationskurve als physiologisch, eine konkave Kurve zeigt sich bei Vorliegen von Atemwegsobstruktionen [127].

Limitationen

Die Messergebnisse sind aufgrund der Durchführung nach Ruheinspiration statt maximaler Inspiration nur eingeschränkt interpretierbar, da die Volumendimension somit nur einen kleinen Ausschnitt der forcierten Vitalkapazität ermitteln kann [127]. Zudem zeigte sich, dass die Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen bei Säuglingen ungenügend ist, da gesunde Katzen im Vergleich deutlich höhere Werte für V'_{\max} FRC aufweisen [8].

Fazit

Die Bestimmung des partiell forcierten maximalen expiratorischen Flusses mittels Thoraxkompression gilt als einfache, praktische Form der Lungenfunktionsmessung bei Katzen [8]. Für den Einsatz dieser Methode bei feline Patienten mit respiratorischen Erkrankungen in der täglichen Praxis, bedarf es zukünftiger Studien an gesunden und respiratorisch erkrankten Katzen.

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

Lungenfunktionstests bei Katzen müssen für den routinemäßigen Einsatz in der Praxis kostengünstig, sicher und ohne aktive Mitarbeit des Patienten durchführbar sein [2][6][8]. Die gewonnenen Informationen ermöglichen ein besseres Verständnis der Pathophysiologie feliner respiratorischer Erkrankungen und bieten die Möglichkeit, diese auf allen Ebenen der Atemwege differenziert zu unterteilen und objektiv zu klassifizieren. Durch die Ergänzung traditioneller Diagnostik mit Lungenfunktionsmessungen lassen sich die klinischen, strukturellen (Bildgebung, Bronchoskopie und Histologie) und zytologischen Befunde besser beurteilen und einordnen. Zudem kann durch die Möglichkeit, die Wirksamkeit verschiedener therapeutischer Maßnahmen zu evaluieren, die Patientenversorgung verbessert werden [1][2][3]. Bei Anwendung von Lungenfunktionstests bei Katzen sollten neben Vorteilen auch Limitationen berücksichtigt werden [7], die in ►Zusatz-Tab. 1 zusammengefasst sind. Zur Optimierung von Techniken mit besserer Anwendbarkeit beim klinischen Patienten sind weitere Studien auf diesem Gebiet nötig [1].

Interessenkonflikt: Die Autoren bestätigen, dass kein Interessenkonflikt besteht.

► **Zusatz-Tab. 1** Übersicht über die Vor- und Nachteile der Methoden zur Messung der Lungenfunktion bei der Katze [1-3, 6-9, 11, 19, 20, 23, 36, 37, 43-46, 48-50, 53, 57, 58, 60-63, 70, 82-88, 98, 103, 106, 108, 118, 120, 122-127].

► **Supplemental Table 1** Overview of advantages and disadvantages of methods for pulmonary function testing in the cat [1-3, 6-9, 11, 19, 20, 23, 36, 37, 43-46, 48-50, 53, 57, 58, 60-63, 70, 82-88, 98, 103, 106, 108, 118, 120, 122-127].

Messmethode	Vorteile	Nachteile
Arterielle Blutgasmessung	<ul style="list-style-type: none"> Goldstandard zur Beurteilung der Ventilation und Oxygenierung 	<ul style="list-style-type: none"> invasiv Sedation meist nötig Kontraindikationen: erhöhtes Blutungsrisiko, Hypoxie technisch anspruchsvoll

	<ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung des Schweregrads der Erkrankung 	
Lungenmechanik: Compliance und Widerstand	<ul style="list-style-type: none"> • Detektion von und Unterscheidung zwischen restriktiver und obstruktiver Erkrankung 	<ul style="list-style-type: none"> • invasiv • Vollnarkose nötig • technisch anspruchsvoll • spezielle Ausrüstung nötig
Pulsoxymetrie	<ul style="list-style-type: none"> • nicht invasiv • leicht durchführbar • Abschätzung der Oxygenierung durch SpO₂ • kontinuierliche Messungen möglich 	<ul style="list-style-type: none"> • sigmoidale Beziehung von PaO₂ und SpO₂ • gute Pulsation erforderlich • fehleranfällig durch viele Faktoren
Kapnometrie und -grafie	<ul style="list-style-type: none"> • nicht invasiv • leicht durchführbar • kontinuierliche Beurteilung der Ventilation • Früherkennung sedierungsbedingter Hypoventilation oder Hypovolämie • Unterscheidung zwischen endotrachealer und ösophagealer Intubation • Beurteilung der Wirksamkeit bei Reanimation 	<ul style="list-style-type: none"> • vorwiegend bei intubierten Patienten anwendbar • Anwendung und Interpretation fehleranfällig • EtCO₂ kein direkter Ersatz für PaO₂
Tidale Atemfluss- Volumen-Schleifen	<ul style="list-style-type: none"> • nicht invasiv • Minimalausrüstung erforderlich • Detektion von festen und dynamischen Atemwegsobstruktionen 	<ul style="list-style-type: none"> • geringe Sensitivität • Beeinflussung durch Gesichtsmaske bzw. Beatmungskreislauf möglich • aktuell nur in der Forschung

Barometrische Ganzkörper-plethysmografie	<ul style="list-style-type: none"> • nicht invasiv • leicht durchführbar • gut toleriert • Beurteilung der Atemwegsreaktivität • Diagnose und Therapiemonitoring bei Atemwegsobstruktionen 	<ul style="list-style-type: none"> • spezielle Ausrüstung nötig • Pseudostrom- und Pseudovolumenschätzung • einige Parameter unterliegen zirkadianen und altersbedingten Veränderungen
Thoraxkompression	<ul style="list-style-type: none"> • nicht invasiv • Messung des partiell forcierten maximalen expiratorischen Flusses • Hinweise auf Atemwegsobstruktionen 	<ul style="list-style-type: none"> • unzureichende Studienlage • eingeschränkte Interpretation

Literaturverzeichnis (online verfügbar <https://dx.doi.org/10.1055/a-1640-4123>)

1 Rozanski EA, Hoffman AM. Pulmonary function testing in small animals. Clin Tech Small Anim Pract 1999; 14: 237-241 DOI: 10.1016/s1096-2867(99)80017-6.

2 Hoffman AM. Airway physiology and clinical function testing. Vet Clin North Am Small Anim Pract 2007; 37: 829-843 DOI: 10.1016/j.cvsm.2007.05.013.

3 McKiernan BC, Johnson LR. Clinical pulmonary function testing in dogs and cats. Vet Clin North Am Small Anim Pract 1992; 22: 1087-1099 DOI: 10.1016/S0195-5616(92)50302-3.

4 Crapo RO. Pulmonary-function testing. N Engl J Med 1994; 331: 25-30 DOI: 10.1056/nejm199407073310107.

5 Hutchinson J. On the capacity of the lungs, and on the respiratory functions, with a view of establishing a precise and easy method of detecting disease by the

spirometer. *Med Chir Trans* 1846; 29: 137-252 DOI: 10.1177/095952874602900113.

6 Balakrishnan A, Tong CW. Clinical application of pulmonary function testing in small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2020; 50: 273-294 DOI: 10.1016/j.cvsm.2019.10.004.

7 Padrid P. Pulmonary diagnostics. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2000; 30: 1187-1206 DOI: 10.1016/s0195-5616(00)06002-2.

8 Bark H, Epstein A, Bar-Yishay E. et al. Non-invasive forced expiratory flow-volume curves to measure lung function in cats. *Respir Physiol Neurobiol* 2007; 155: 49-54 DOI: 10.1016/j.resp.2006.03.005.

9 McKiernan BC, Dye JA, Rozanski EA. Tidal breathing flow-volume loops in healthy and bronchitic cats. *J Vet Intern Med* 1993; 7: 388-393 DOI: 10.1111/j.1939-1676.1993.tb01036.x.

10 Dye JA, McKiernan BC, Rozanski EA. et al. Bronchopulmonary disease in the cat: historical, physical, radiographic, clinicopathologic, and pulmonary functional evaluation of 24 affected and 15 healthy cats. *J Vet Intern Med* 1996; 10: 385-400 DOI: 10.1111/j.1939-1676.1996.tb02086.x.

11 Epstein A, Godfrey S, Bar-Yishay E. et al. Non-invasive measurement of total respiratory compliance and resistance in cats. *Respir Physiol Neurobiol* 2007; 156: 179-186 DOI: 10.1016/j.resp.2006.09.006.

12 Padrid P, Snook S, Finucane T. et al. Persistent airway hyperresponsiveness and histologic alterations after chronic antigen challenge in cats. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 184-193 DOI: 10.1164/ajrccm.151.1.7812551.

13 Norris Reinero CR, Decile KC, Berghaus RD. et al. An experimental model of allergic asthma in cats sensitized to house dust mite or bermuda grass allergen. *Int Arch Allergy Immunol* 2004; 135: 117-131 DOI: 10.1159/000080654.

14 Reinero CR, Lee-Fowler TM, Dodam JR. et al. Endotracheal nebulization of N-acetylcysteine increases airway resistance in cats with experimental asthma. *J Feline Med Surg* 2011; 13: 69-73 DOI: 10.1016/j.jfms.2010.09.010.

15 Colebatch HJ, Olsen CR, Nadel JA. Effect of histamine, serotonin, and acetylcholine on the peripheral airways. *J Appl Physiol* 1966; 21: 217-226 DOI: 10.1152/jappl.1966.21.1.217.

16 Winning AJ, Widdicombe JG. The effect of lung reflexes on the pattern of breathing in cats. *Respir Physiol* 1976; 27: 253-266 DOI: 10.1016/0034-5687(76)90078-5.

17 Baconnier P, Vahi-Maqueda R, Saetta M. et al. Assessment of induced bronchoconstriction in anesthetized cats by the end-inflation occlusion method. *Lung* 1989; 167: 149-161 DOI: 10.1007/bf02714944.

18 Haskins SC. Interpretation of blood gas measurements. In: King LG. ed. *Textbook of Respiratory Disease in Dogs and Cats*. St. Louis: Elsevier; 2004: 181-193 DOI: 10.1016/B978-0-7216-8706-3.X5001-4

19 Proulx J. Respiratory monitoring: arterial blood gas analysis, pulse oximetry, and end-tidal carbon dioxide analysis. *Clin Tech Small Anim Pract* 1999; 14: 227-230 DOI: 10.1016/s1096-2867(99)80015-2.

20 Gonzalez AL, Waddell LS. Blood gas analyzers. *Top Companion Anim Med* 2016; 31: 27-34 DOI: 10.1053/j.tcam.2016.05.001.

21 Ranu H, Wilde M, Madden B. Pulmonary function tests. *Ulster Med J* 2011; 80: 84-90

22 Robertson SA. Simple acid-base disorders. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1989; 19: 289-306 DOI: 10.1016/S0195-5616(89)50031-7.

23 Day TK. Blood gas analysis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2002; 32: 1031-1048 DOI: 10.1016/S0195-5616(02)00035-9.

24 Haskins S. Blood gases and acid-base balance: clinical interpretation and therapeutic implications. *Curr Vet Ther* 1983; 8: 201-215

25 Knowles TP, Mullin RA, Hunter JA. et al. Effects of syringe material, sample storage time, and temperature on blood gases and oxygen saturation in arterialized human blood samples. *Respir Care* 2006; 51: 732-736

26 Shapiro BA, Harrison RA, Walton JR. *Clinical Application of Blood Gases*. 2nd ed.. Chicago: Year Book Medical Publishers; 1977

27 Madiedo G, Sciacca R, Hause L. Air bubbles and temperature effect on blood gas analysis. *J Clin Pathol* 1980; 33: 864-867 DOI: 10.1136/jcp.33.9.864.

28 Hansen JE. Arterial blood gases. *Clin Chest Med* 1989; 10: 227-237

29 Hagley MJ, Hopper K, Epstein SE. Characteristics of arterial catheter use and related complications in dogs and cats in an intensive care unit. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* 2021; 31: 469-475 DOI: 10.1111/vec.13084.

30 Balakrishnan A, King LG. Updates on pulmonary function testing in small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2014; 44: 1-18 DOI: 10.1016/j.cvsm.2013.08.007.

31 Shapiro BA. Arterial blood gas monitoring. *Crit Care Clin* 1988; 4: 479-492

32 West JB, Luks A. *West's Respiratory Physiology: The Essentials*. 10th ed.. Philadelphia: Walter Kluwers Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2016

33 Dye JA. Feline bronchopulmonary disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1992; 22: 1187-1201 DOI: 10.1016/S0195-5616(92)50309-6.

34 Lee-Fowler TM, Guntur V, Dodam J. et al. The tyrosine kinase inhibitor masitinib blunts airway inflammation and improves associated lung mechanics in a feline model of chronic allergic asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2012; 158: 369-374 DOI: 10.1159/000335122.

35 Chang C-H, Dodam JR, Cohn LA. Comparison of direct and indirect bronchoprovocation testing using ventilator-acquired pulmonary mechanics in healthy cats and cats with experimental allergic asthma. *Vet J* 2013; 198: 444-449

36 Lin CH, Lee JJ, Liu CH. Functional assessment of expiratory flow pattern in feline lower airway disease. *J Feline Med Surg* 2014; 16: 616-622 DOI: 10.1177/1098612×13515461.

37 Reiner CR. Advances in the understanding of pathogenesis, and diagnostics and therapeutics for feline allergic asthma. *Vet J* 2011; 190: 28-33 DOI: 10.1016/j.tvjl.2010.09.022.

38 King LG, Drobatz KJ, Hendricks JC. Static thoracic compliance as a measurement of pulmonary function in dogs. *Am J Vet Res* 1991; 52: 1597-1601

39 Clark W, Jones B, Clark J. Dynamic pulmonary compliance as a measurement of lung function in dogs. *Vet Rec* 1977; 101: 497-499

40 Stobie D, Caywood DD, Rozanski EA. et al. 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* 1995; 56: 1098-1109

41 Lee-Fowler T, Dodam J, Guntur V. et al. Ventilator-acquired pulmonary mechanics using methacholine challenge in healthy and experimentally asthmatic cats. 27th Symposium of the Veterinary Comparative Respiratory Society. 2009 Plymouth, MA:

42 Rozanski EA, Buckley G, Mazan MR. et al. The effect of tracheal lavage administration on lung function in healthy kittens. *J Vet Intern Med* 2009; 23: 727

43 Hendricks JC, King LG. Practicality, usefulness, and limits of pulse oximetry in critical small animal patients. *J Vet Emerg Crit Care* 1993; 3: 5-12 DOI: 10.1111/j.1476-4431.1993.tb00098.x.

44 Thawley V, Waddell LS. Pulse oximetry and capnometry. *Top Companion Anim Med* 2013; 28: 124-128 DOI: 10.1053/j.tcam.2013.06.006.

45 Matthews NS, Hartke S, Allen JC. An evaluation of pulse oximeters in dogs, cats and horses. *Vet Anaesth Analg* 2003; 30: 3-14 DOI: 10.1046/j.1467-2995.2003.00121.x.

46 Ayres DA. Pulse oximetry and CO-oximetry. In: Burkitt Creedon JM, Davis H. eds. *Advanced Monitoring and Procedures for Small Animal Emergency and Critical Care*. 1st ed.. West Sussex: John Wiley & Sons; 2012: 274-285 DOI: 10.1002/9781118997246.ch21

47 Nicolai L. Über Sichtbarmachung, Verlauf und chemische Kinetik der Oxyhämoglobinreduktion im lebenden Gewebe, besonders in der menschlichen Haut. *Pflügers Arch* 1932; 229: 372-384 DOI: 10.1007/BF01754476.

48 Schnapp LM, Cohen NH. Pulse oximetry. Uses and abuses. *Chest* 1990; 98: 1244-1250 DOI: 10.1378/chest.98.5.1244.

49 List WF. Pulsoxymetrie. In: List WF, Metzler H, Pasch T. Hrsg. *Monitoring in Anästhesie und Intensivmedizin*. Berlin, Heidelberg: Springer; 1995: 329-336 DOI: 10.1007/978-3-662-08840-1_13

50 Duke-Novakovski T. Basics of monitoring equipment. *Can Vet J* 2017; 58: 1200-1208

51 Grosenbaugh DA, Alben JO, Muir WW. Absorbance spectra of inter-species hemoglobins in the visible and near infrared regions. *J Vet Emerg Crit Care* 1997; 7: 36-42 DOI: 10.1111/j.1476-4431.1997.tb00042.x.

52 Mair A, Martinez-Taboada F, Nitzan M. Effect of lingual gauze swab placement on pulse oximeter readings in anaesthetised dogs and cats. *Vet Rec* 2017; 180: 49 DOI: 10.1136/vr.103861.

53 Jubran A. Pulse oximetry. *Crit Care* 1999; 3: 11-17 DOI: 10.1186/cc341.

54 Wukitsch MW, Petterson MT, Tobler DR. et al. Pulse oximetry: analysis of theory, technology, and practice. *J Clin Monit* 1988; 4: 290-301 DOI: 10.1007/bf01617328.

55 Jubran A. Pulse oximetry. *Crit Care* 2015; 19: 272 DOI: 10.1186/s13054-015-0984-8.

56 Marino PL. Marino's The ICU book. 4th ed.. Philadelphia: Walter Kluwers Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2007

57 Tepper JS, Costa DL. Methods, measurements, and interpretation of animal lung function in health and disease. In: *Comparative Biology of the Normal Lung*. 2nd ed.. Amsterdam: Elsevier; 2015: 305-351 DOI: 10.1016/B978-0-12-404577-4.00017-5

58 Fouzas S, Priftis KN, Anthracopoulos MB. Pulse oximetry in pediatric practice. *Pediatrics* 2011; 128: 740-752 DOI: 10.1542/peds.2011-0271.

59 Verscheure S, Massion PB, Verschuren F. et al. Volumetric capnography: lessons from the past and current clinical applications. *Crit Care* 2016; 20: 184 DOI: 10.1186/s13054-016-1377-3.

60 Nagler J, Krauss B. Capnography: a valuable tool for airway management. *Emerg Med Clin North Am* 2008; 26: 881-897 DOI: 10.1016/j.emc.2008.08.005.

61 Pasch T. Kapnometrie und Kapnographie. In: List WF, Metzler H, Pasch T. Hrsg. *Monitoring in Anästhesie und Intensivmedizin*. Berlin, Heidelberg: Springer; 1995: 337-366 DOI: 10.1007/978-3-662-08840-1_14

62 Thompson J, Jaffe MB. Capnographic waveforms in the mechanically ventilated patient. *Respir Care* 2005; 50: 100-108 discussion 108

63 Marshall M. Capnography in dogs. *Compend Contin Educ Pract Vet* 2004; 26: 761-777

64 Anderson CT, Breen PH. Carbon dioxide kinetics and capnography during critical care. *Crit Care* 2000; 4: 207-215 DOI: 10.1186/cc696.

65 Luft K. Über eine neue Methode der registrierenden Gasanalyse mit Hilfe der Absorption ultraroter Strahlen ohne spektrale Zerlegung. *Z Tech Phys* 1943; 24: 97-104

66 Godwin SA, Caro DA, Wolf SJ. et al. Clinical policy: procedural sedation and analgesia in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2005; 45: 177-196 DOI: 10.1016/j.annemergmed.2004.11.002.

67 Krauss B, Hess D. Capnography for procedural sedation and analgesia in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2007; 50: 172-181 DOI: 10.1016/j.annemergmed.2006.10.016.

68 Hart LS, Berns SD, Houck CS. et al. The value of end-tidal CO₂ monitoring when comparing three methods of conscious sedation for children undergoing painful procedures in the emergency department. *Pediatr Emerg Care* 1997; 13: 189-193 DOI: 10.1097/00006565-199706000-00004.

69 Johnson PA, Mann FA, Dodam J. et al. Capnographic documentation of nasoesophageal and nasogastric feeding tube placement in dogs. *J Vet Emerg Crit Care* 2002; 12: 227-233 DOI: 10.1046/j.1435-6935.2002.00042.x.

70 Brainard BM, Boller M, Fletcher DJ. et al. RECOVER evidence and knowledge gap analysis on veterinary CPR. Part 5: Monitoring. *J Vet Emerg Crit Care* 2012; 22: 65-84 DOI: 10.1111/j.1476-4431.2012.00751.x.

71 Neto FJT, Carregaro AB, Mannarino R. et al. Comparison of a sidestream capnograph and a mainstream capnograph in mechanically ventilated dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2002; 221: 1582-1585 DOI: 10.2460/javma.2002.221.1582.

72 Barter LS. Capnography. In: Burkitt Creedon JM, Davis H. eds. *Advanced Monitoring and Procedures for Small Animal Emergency and Critical Care*. 1st ed..

West Sussex: John Wiley & Sons; 2012: 340-348 DOI: 10.1002/9781118997246.ch26

73 Hendricks JC, King LG. Practicality, usefulness, and limits of end-tidal carbon dioxide monitoring in critical small animal patients. *J Vet Emerg Crit Care* 1994; 4: 29-39 DOI: 10.1111/j.1476-4431.1994.tb00113.x.

74 Raffe MR. End tidal capnography. In: King LG. ed. *Textbook of Respiratory Disease in Dogs and Cats*. St. Louis: Elsevier; 2004: 198-201 DOI: 10.1016/B978-0-7216-8706-3.X5001-4

75 Bhavani-Shankar K, Moseley H, Kumar AY. et al. Capnometry and anaesthesia. *Can J Anaesth* 1992; 39: 617-632 DOI: 10.1007/bf03008330.

76 Bhavani-Shankar K, Philip JH. Defining segments and phases of a time capnogram. *Anesth Analg* 2000; 91: 973-977

77 Criée CP, Baur X, Berdel D. et al. Leitlinie zur Spirometrie. Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga, der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin zur Spirometrie. *Pneumologie* 2015; 69 (03) 147-164 DOI: 10.1055/s-0034-1391345.

78 Kacmarek RM, Stoller JK, Heuer AJ. *Egan's Fundamentals of Respiratory*. 11th ed.. St. Louis, Missouri: Elsevier; 2017

79 Morris JF. Spirometry in the evaluation of pulmonary function. *West J Med* 1976; 125: 110-118

80 Trzil JE. Feline asthma: diagnostic and treatment update. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2020; 50: 375-391 DOI: 10.1016/j.cvsm.2019.10.002.

81 Abramson AL, Goldstein MN, Stenzler A. et al. The use of the tidal breathing flow volume loop in laryngotracheal disease of neonates and infants. *Laryngoscope* 1982; 92: 922-926 DOI: 10.1288/00005537-198208000-00013.

82 Amis TC, Kurpershoek C. Tidal breathing flow-volume loop analysis for clinical assessment of airway obstruction in conscious dogs. *Am J Vet Res* 1986; 47: 1002-1006

83 Amis TC, Smith MM, Gaber CE. et al. Upper airway obstruction in canine laryngeal paralysis. *Am J Vet Res* 1986; 47: 1007-1010

84 Rozanski EA, Hoffman AM. Lung mechanics using plethysmography and spirometry. In: King LG. ed. *Textbook of Respiratory Disease in Dogs and Cats*. St. Louis: Elsevier; 2004: 175-181 DOI: 10.1016/B978-0-7216-8706-3.X5001-4

85 Lin CH, Wu HD, Lee JJ. et al. Functional phenotype and its correlation with therapeutic response and inflammatory type of bronchoalveolar lavage fluid in feline lower airway disease. *J Vet Intern Med* 2015; 29: 88-96 DOI: 10.1111/jvim.12494.

86 Bernaerts F, Merveille A-C, Bolognin M. et al. Investigation of airway reactivity by barometric whole body plethysmography in cats with spontaneous bronchial disease. 24th Symposium of the Veterinary Comparative Respiratory Society. 2006 Jena, Germany:

87 Rozanski EA, Hoffman AM. Lung function and inhaled albuterol in cats with asthma. *J Vet Intern Med* 1999; 13: 259

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

89 Drorbaug JE, Fenn WO. A barometric method for measuring ventilation in newborn infants. *Pediatrics* 1955; 16: 81-87

90 Mitzner W, Tankersley C. Noninvasive measurement of airway responsiveness in allergic mice using barometric plethysmography. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 340-341 DOI: 10.1164/ajrccm.158.1.let1.

91 Mitzner W, Tankersley C. Interpreting Penh in mice. *J Appl Physiol* 2003; 94: 828-831 author reply 831–822. DOI: 10.1152/jappphysiol.00815.2002.

92 Enhorning G, van Schaik S, Lundgren C. et al. Whole-body plethysmography, does it measure tidal volume of small animals?. *Can J Physiol Pharmacol* 1998; 76: 945-951 DOI: 10.1139/cjpp-76-10-11-945.

93 Hamelmann E, Schwarze J, Takeda K. et al. Noninvasive measurement of airway responsiveness in allergic mice using barometric plethysmography. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 766-775 DOI: 10.1164/ajrccm.156.3.9606031.

94 Chand N, Nolan K, Pillar J. et al. Aeroallergen-induced dyspnea in freely moving guinea pigs: quantitative measurement by bias flow ventilated whole body plethysmography. *Allergy* 1993; 48: 230-235 DOI: 10.1111/j.1398-9995.1993.tb00721.x.

95 Chong BTY, Agrawal DK, Romero FA. et al. Measurement of bronchoconstriction using whole-body plethysmograph: comparison of freely moving versus restrained guinea pigs. *J Pharmacol Toxicol Methods* 1998; 39: 163-168 DOI: 10.1016/S1056-8719(98)00021-5.

96 Halloy DJ, Kirschvink NA, Vincke GL. et al. Whole body barometric plethysmography: a screening method to investigate airway reactivity and acute lung injuries in freely moving pigs. *Vet J* 2004; 168: 276-284 DOI: 10.1016/j.tvjl.2003.10.015.

97 Talavera J, Kirschvink N, Schuller S. et al. Evaluation of respiratory function by barometric whole-body plethysmography in healthy dogs. *Vet J* 2006; 172: 67-77 DOI: 10.1016/j.tvjl.2005.04.019.

98 Hirt RA, Leinker S, Mosing M. et al. Comparison of barometric whole body plethysmography and its derived parameter enhanced pause (PENH) with conventional respiratory mechanics in healthy beagle dogs. *Vet J* 2008; 176: 232-239 DOI: 10.1016/j.tvjl.2007.05.025.

99 Hirt RA, Vondrakova K, de Arespachaga AG. et al. Effects of cadmium chloride inhalation on airflow limitation to histamine, carbachol and adenosine 5'-monophosphate assessed by barometric whole body plethysmography in healthy dogs. *Vet J* 2007; 173: 62-72 DOI: 10.1016/j.tvjl.2005.09.016.

100 Liu NC, Adams VJ, Kalmar L. et al. Whole-body barometric plethysmography characterizes upper airway obstruction in 3 brachycephalic breeds of dogs. *J Vet Intern Med* 2016; 30: 853-865 DOI: 10.1111/jvim.13933.

101 Liu NC, Sargan DR, Adams VJ. et al. Characterisation of brachycephalic obstructive airway syndrome in french bulldogs using whole-body barometric plethysmography. *PLoS One* 2015; 10: e0130741 DOI: 10.1371/journal.pone.0130741.

102 Bernaerts F, Talavera J, Leemans J. et al. Description of original endoscopic findings and respiratory functional assessment using barometric whole-body plethysmography in dogs suffering from brachycephalic airway obstruction syndrome. *Vet J* 2010; 183: 95-102 DOI: 10.1016/j.tvjl.2008.09.009.

103 Hirt RA, Dederichs D, Boehler A. et al. Relationship of age, sex, body weight, and hematologic and respiratory variables with airway reactivity in adult cats. *Am J Vet Res* 2003; 64: 26-31 DOI: 10.2460/ajvr.2003.64.26.

104 Kirschvink N, Leemans J, Delvaux F. et al. Non-invasive assessment of growth, gender and time of day related changes of respiratory pattern in healthy cats by use of barometric whole body plethysmography. *Vet J* 2006; 172: 446-454 DOI: 10.1016/j.tvjl.2005.05.010.

105 Lin CH, Wu HD, Lo PY. et al. Simultaneous visual inspection for barometric whole-body plethysmography waveforms during pulmonary function testing in client-owned cats. *J Feline Med Surg* 2016; 18: 761-767 DOI: 10.1177/1098612x15592662.

106 Kirschvink N, Leemans J, Delvaux F. et al. Non-invasive assessment of airway responsiveness in healthy and allergen-sensitized cats by use of barometric whole body plethysmography. *Vet J* 2007; 173: 343-352 DOI: 10.1016/j.tvjl.2005.10.007.

107 García-Guasch L, Caro-Vadillo A, Manubens-Grau J. et al. Pulmonary function in obese vs non-obese cats. *J Feline Med Surg* 2015; 17: 494-499 DOI: 10.1177/1098612x14548786.

108 Kirschvink N, Leemans J, Delvaux F. et al. Bronchodilators in bronchoscopy-induced airflow limitation in allergen-sensitized cats. *J Vet Intern Med* 2005; 19: 161-167 DOI: 10.1111/j.1939-1676.2005.tb02677.x.

109 Leemans J, Kirschvink N, Clercx C. et al. Effect of short-term oral and inhaled corticosteroids on airway inflammation and responsiveness in a feline acute asthma model. *Vet J* 2012; 192: 41-48 DOI: 10.1016/j.tvjl.2011.01.020.

110 Leemans J, Kirschvink N, Bernaerts F. et al. Salmeterol or doxycycline do not inhibit acute bronchospasm and airway inflammation in cats with experimentally-induced asthma. *Vet J* 2012; 192: 49-56 DOI: 10.1016/j.tvjl.2011.11.001.

111 Kirschvink N, Leemans J, Delvaux F. et al. Functional, inflammatory and morphological characterisation of a cat model of allergic airway inflammation. *Vet J* 2007; 174: 541-553 DOI: 10.1016/j.tvjl.2006.11.004.

112 Allerton FJ, Leemans J, Tual C. et al. Correlation of bronchoalveolar eosinophilic percentage with airway responsiveness in cats with chronic bronchial disease. *J Small Anim Pract* 2013; 54: 258-264 DOI: 10.1111/jsap.12070.

113 García-Guasch L, Caro-Vadillo A, Laporta M. et al. Barometric whole-body plethysmography reference values in different age-range cats with natural bronchial disease. 18th European College of Veterinary Internal Medicine – Companion Animals Congress. 2008

114 García-Guasch L, Caro-Vadillo A, Manubens-Grau J. et al. Evaluation of pulmonary function variables by using plethysmography in cats with respiratory

disease associated to *Dirofilaria immitis*. *Vet Parasitol* 2012; 187: 254-258 DOI: 10.1016/j.vetpar.2011.12.013.

115 Hirt RA, Galler A, Shibly S. et al. Airway hyperresponsiveness to adenosine 5'-monophosphate in feline chronic inflammatory lower airway disease. *Vet J* 2011; 187: 54-59 DOI: 10.1016/j.tvjl.2009.10.007.

116 Lim R, Zavou MJ, Milton PL. et al. Measuring respiratory function in mice using unrestrained whole-body plethysmography. *J Vis Exp* 2014; e51755 DOI: 10.3791/51755.

117 Criè CP, Berdel D, Heise D. et al. Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin; Empfehlungen zur Ganzkörperplethysmographie (Bodyplethysmographie). Oberhaching: Dustri; 2009

118 Kirschvink N. Barometric whole body plethysmography and enhanced pause (PENH): How relevant are they?. *Vet J* 2008; 176: 125-126 DOI: 10.1016/j.tvjl.2007.07.020.

119 Data Sciences International. FinePointe™ WBP Application Manual. 2017

120 Kirschvink N, Leemans J, Delvaux F. et al. Inhaled fluticasone reduces bronchial responsiveness and airway inflammation in cats with mild chronic bronchitis. *J Feline Med Surg* 2006; 8: 45-54 DOI: 10.1016/j.jfms.2005.07.001.

121 Leemans J, Kirschvink N, Bernaerts F. et al. A pilot study comparing the antispasmodic effects of inhaled salmeterol, salbutamol and ipratropium bromide using different aerosol devices on muscarinic bronchoconstriction in healthy cats. *Vet J* 2009; 180: 236-245 DOI: 10.1016/j.tvjl.2007.11.008.

122 Lundblad LK, Irvin CG, Adler A. et al. A reevaluation of the validity of unrestrained plethysmography in mice. *J Appl Physiol* 2002; 93: 1198-1207 DOI: 10.1152/jappphysiol.00080.2002.

123 Peták F, Habre W, Donati YR. et al. Hyperoxia-induced changes in mouse lung mechanics: forced oscillations vs. barometric plethysmography. *J Appl Physiol* 2001; 90: 2221-2230 DOI: 10.1152/jappl.2001.90.6.2221.

124 Bates J, Irvin C, Brusasco V. et al. The use and misuse of Penh in animal models of lung disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004; 31: 373-374 DOI: 10.1165/ajrcmb.31.3.1.

125 Lomask M. Further exploration of the Penh parameter. *Exp Toxicol Pathol* 2006; 57: 13-20 DOI: 10.1016/j.etp.2006.02.014.

126 van den Hoven R. A jack-in-the-box of respiratory research: Is the technique of barometric whole body plethysmography a disappointing surprise?. *Vet J* 2007; 173: 250-251 DOI: 10.1016/j.tvjl.2006.02.004.

127 Modl M, Eber E, Seifen D. Lungenfunktionsdiagnostik im Säuglingsalter. Thoraxkompressionsmethoden. *Monatsschr Kinderheilkd* 1998; 146: 1026-1032

128 Taussig LM, Landau LI, Godfrey S. et al. Determinants of forced expiratory flows in newborn infants. *J Appl Physiol* 1982; 53: 1220-1227 DOI: 10.1152/jappl.1982.53.5.1220.

129 Godfrey S, Bar-Yishay E, Arad I. et al. Flow-volume curves in infants with lung disease. *Pediatrics* 1983; 72: 517-522

130 Stocks J, Sly PD, Tepper RS. et al. *Infant respiratory function testing*. 1st ed.. New York: John Wiley & Sons; 1996

131 Le Souëf PN, Hughes DM, Landau LI. Shape of forced expiratory flow-volume curves in infants. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 590-597 DOI: 10.1164/ajrccm/138.3.590.

III. PUBLIKATION 2: ORIGINAL-PUBLIKATION ZUR STUDIE 1

Evaluation of barometric whole-body plethysmography for therapy monitoring in cats with feline lower airway disease

Hannah Gareis¹

Lina Hörner-Schmid¹

Yury Zablotski¹

Jelena Palić²

Bianka Schulz¹

¹ Clinic of Small Animal Medicine, Ludwig Maximilian University of Munich, Munich, Germany

² Division of IDEXX Laboratories, Vet Med Labor GmbH, Kornwestheim, Germany

PLOS ONE, veröffentlicht

Abdruck mit Genehmigung von PLOS

PLoS ONE 17(10): e0276927. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0276927>

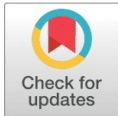
RESEARCH ARTICLE

Evaluation of barometric whole-body plethysmography for therapy monitoring in cats with feline lower airway disease

Hannah Gareis^{1*}, Lina Hörner-Schmid¹, Yury Zablotski¹, Jelena Palić²,
Bianka Schulz¹

1 Clinic of Small Animal Medicine, Ludwig Maximilian University of Munich, Munich, Germany, **2** Division of IDEXX Laboratories, Vet Med Labor GmbH, Kornwestheim, Germany

* h.gareis@medizinische-kleintierklinik.de



Abstract

Objectives

Feline lower airway disease (FLAD) is a common respiratory condition in cats. Traditionally, response to therapy is monitored only by evaluation of clinical signs and radiographic examination of the lungs. Barometric whole-body plethysmography (BWBP) is considered a non-invasive, well-tolerated form of measuring airway reactivity in cats. The aim of the study was to assess pulmonary function testing by BWBP for non-invasive evaluation of response to therapy in cats with FLAD and to investigate whether BWBP parameters correlate with clinical severity.

Material and methods

The prospective study included 25 client-owned cats, diagnosed with FLAD on the basis of their medical history, clinical signs, radiographic findings, and bronchoalveolar lavage fluid (BALF) examination. At three time points (day 0, 14, and 60), a standardised owner questionnaire, a clinical examination and BWBP measurements were carried out. Results of the questionnaire and the clinical examination were evaluated using a clinical 12-point score. Individual therapy was administered to all patients after diagnosis, based on the severity of disease and compliance of the cat.

Results

The total clinical score significantly improved over the entire study period ($p < 0.001$). Significant improvement was detected for the frequency of coughing ($p = 0.009$), respiratory distress ($p = 0.001$), lung auscultation findings ($p = 0.002$), and general condition and appetite ($p = 0.045$). The BWBP parameter *Penh*, an indicator of bronchoconstriction, improved significantly under initial therapy between day 0 and 14 ($p = 0.009$). A significant correlation between *Penh* and the severity of auscultation findings was seen on day 0 ($r = 0.40$; $p = 0.013$).

OPEN ACCESS

Citation: Gareis H, Hörner-Schmid L, Zablotski Y, Palić J, Schulz B (2022) Evaluation of barometric whole-body plethysmography for therapy monitoring in cats with feline lower airway disease. PLoS ONE 17(10): e0276927. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0276927>

Editor: Ruud A. W. Veldhuizen, University of Western Ontario, CANADA

Received: July 3, 2022

Accepted: October 14, 2022

Published: October 27, 2022

Copyright: © 2022 Gareis et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper and its [Supporting Information files](#).

Funding: The author(s) received no specific funding for this work. The barometric whole-body plethysmography system was supplied by a grant from the Centre for Clinical Veterinary Medicine of Ludwig Maximilian University of Munich.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Conclusion

The study supports the role of *Penh* as a non-invasive parameter for monitoring initial treatment response in cats with FLAD. Further studies are needed to address whether other BWBP parameters might be suitable for non-invasive therapy monitoring of FLAD. Clinical evaluation is always essential in cats with FLAD to evaluate treatment response.

Introduction

Feline lower airway disease (FLAD) is considered the most common lower respiratory condition in cats [1] and occurs in approximately 1–5% of the adult cat population [2]. Depending on the predominant type of inflammatory cells in the airways, a distinction is made between feline asthma (FA) and chronic bronchitis (CB). FA is primarily characterised by eosinophilic and CB by neutrophilic airway inflammation [3, 4]. Recent studies suggest a third category of FLAD, characterised by mixed eosinophilic and neutrophilic inflammation [5–8]. Nevertheless, the diagnostic features, treatment options and prognosis of different FLAD conditions commonly overlap [2].

The exact pathology underlying FLAD is not yet fully understood [9]. The aetiology of FA is believed to be primarily of allergic origin and based on a type-1-hypersensitivity response to inhaled allergens within the airways. This aeroallergen-induced stimulation leads to a response of type-2 CD4-positive T-helper cells. CD4-positive lymphocytes secrete cytokines, including interleukin-5, which in turn promotes the formation and activation of eosinophils in the respiratory tract and causes pathological changes [2, 3, 10–14]. As a result, airway hyperresponsiveness, bronchoconstriction and permanent architectural remodelling (“airway remodelling”) occur [14].

In addition to inflammation of the bronchial mucosa and excessive mucus secretion, hypertrophy and constriction of the smooth muscles in the airways are key features of FLAD, leading to airway obstruction. This results in typical clinical signs, such as coughing, wheezing and episodes of respiratory distress, and occasional sneezing, in varying degrees of severity [2, 11, 14–19]. These alterations of the airways can lead to deterioration of pulmonary function [20].

Establishing a diagnosis of FLAD requires assessment of different diagnostic features, including medical history, clinical examination, haematology, serum biochemistry, thoracic radiographs or computed tomography, exclusion of parasitic respiratory disease, evaluation of bronchoalveolar lavage fluid (BALF) including cytology and microbiology, and response to appropriate therapy [1, 10, 21]. Treatment of FLAD aims at controlling clinical signs and reducing airway inflammation. Corticosteroids alone or in combination with bronchodilators are most commonly used for this purpose [2, 9, 12–14, 20]. In this context, corticosteroids represent the most effective long-term treatment of FLAD. An important effect of corticosteroids is the inhibition of the expression of genes responsible for cytokine production, which induce airway inflammation [2]. Due to adverse side effects [22], which can accompany long-term administration of high-dose oral steroids in cats, inhaled administration of corticosteroids is an alternative option for long-term treatment [23–26]. Traditionally, therapeutic response in cats with FLAD is monitored by evaluation of clinical and radiographic parameters only [3, 9, 16, 20]. It is well known, however, that airway inflammation in humans with asthma can persist even in the absence of clinical signs [27–30]. Subclinical respiratory inflammation has also been demonstrated in cats [20]. Additionally, cats with FLAD do not always present abnormal radiographic findings [16]. Therefore, clinical and radiographic assessment of therapeutic

response also involves a certain degree of subjectivity [31]. In humans with inflammatory bronchial disease, pulmonary function testing by spirometry [32–34] and measurement of nitric oxide in exhaled air [35, 36] are commonly used for objective evaluation and monitoring of therapeutic response. As active cooperation is naturally limited in cats, pulmonary function tests used in human medicine cannot be directly transferred to use in veterinary patients [9, 34]. An alternative non-invasive method for pulmonary function testing in awake, spontaneously breathing cats is barometric whole-body plethysmography (BWBP). BWBP is a well-tolerated procedure for assessing respiratory reactivity in cats with naturally occurring FLAD [4, 37–41] and it is easily repeatable due to its non-invasive nature [42, 43].

Historically, barometric plethysmography was developed for use in human infants [44] and was modified for veterinary patients at a later stage [45]. In BWBP, the awake and non-restrained cat is placed in an airtight plexiglass chamber, which is ventilated with a bias flow [43, 45, 46]. While the cat is breathing spontaneously, the pressure changes generated by inspiration and expiration are recorded [45, 47]. These pressure changes produce respiratory waveforms [42], referred to as pseudo-flow and pseudo-volume estimates, because, in contrast to spirometry, they do not directly measure airflow at the level of nose and mouth [43, 45, 48]. By adding a bronchoprovocator as part of a respiratory reactivity test, the sensitivity of BWBP can be increased [43]. A previous study demonstrated that BWBP can be used to discriminate between healthy cats and cats with FLAD [39]. Other studies indicated that BWBP can potentially be used to discriminate between neutrophilic and eosinophilic airway inflammation in cats [4, 41]. Allerton and coworkers [4] reported a correlation between the level of granulocytes in the lower airways of cats with FLAD and the BWBP parameters *Penh* (indicator of bronchoconstriction) and *C-Penh-300* (carbachol concentration inducing a 300% increase of post-saline *Penh* during bronchoprovocation). The ratio *PEF/EF25* in cats with naturally occurring FLAD, calculated from measured BWBP parameters, also correlated with the level of granulocytes in BALF [38].

The aim of the study was to find out whether pulmonary function testing by BWBP can be used for non-invasive evaluation of therapeutic response in cats with naturally occurring FLAD and to investigate whether certain BWBP parameters correlate with clinical severity.

Material and methods

Ethical note

The prospective observational study was approved by the Ethics Committee of the Centre for Clinical Veterinary Medicine of Ludwig Maximilian University (LMU) of Munich (139-20-07-2018). Written informed consent was obtained from the owner or legal custodian of all animals for the procedures undertaken.

Study population

Client-owned cats with clinical signs suggestive of FLAD, such as chronic cough, episodes of wheezing and/or respiratory distress, which were presented to the LMU Clinic of Small Animal Medicine for diagnostic workup between May 2018 and July 2021, were eligible for inclusion in the study. Cats were not included if they were not stable enough for a diagnostic workup or if cardiac or pleural space disease or respiratory disease other than FLAD was detected, based on clinical, radiographic or BALF-examination findings. In addition, cats that had received antibiotic therapy within 14 days prior to presentation were excluded. A total of 25 cats, diagnosed with FLAD on the basis of medical history, clinical, radiographic and BALF examination, were included in the study.

Study design

All cats were presented at three examination time points (day 0, 14 and 60). At the first presentation (day 0), a standardised owner questionnaire, modified from an earlier study [49], was used to obtain medical history. In addition, a detailed clinical examination was performed. Based on the findings of the medical history and the clinical examination, each cat was assigned a clinical score based upon a previously published 12-point score established for cats with FLAD [39]. After clinical examination, BWBP was carried out before further examinations were performed. In addition, haematology, serum chemistry and thoracic radiographs in two dimensions (laterolateral and ventrodorsal or dorsoventral) were obtained. Examination of a faecal sample using the Baerman-Wetzel technique was performed in six cats to exclude lungworm infection, as they were cats with access to the outdoors. As no cat originated from an endemic area for heartworm infection, and heartworm infection is not endemic in Germany, testing for *Dirofilaria immitis* was not performed. Bronchoalveolar lavage (BAL) was carried out in all cats under anaesthesia as previously described [50]. BAL was obtained blindly (n = 24) or under endoscopic visual control (n = 1). Prior to BAL, all cats received a one-time injection of Terbutaline 0.01 mg/kg SC to decrease the risk of bronchoconstriction during the procedure. Patients were anaesthetised using various protocols according to ASA classification, and intubated with a sterile endotracheal tube. BAL was performed with 3–4 ml of sterile, isotonic saline solution (0.9%, B. Braun Vet Care) applied into a sterile polyvinyl chloride catheter (CH 4.5, 1.0 × 1.5; B. Braun Vet Care). A mechanical vacuum device was used to retrieve the solution. If necessary, a second BAL was performed using the same principle. Collected samples were centrifuged and smears were stained with modified Wright's stain for cytological evaluation. The cell count of BALF was determined in each sample before centrifugation. Cytological examination of all smears was carried out by the same certified clinical pathologist (JP). For this purpose, at least two direct smears and one to two cytospin preparations were examined in each case. Per slide, 100 inflammatory cells were differentially counted in several microscopic fields and classified based on the cell types present: eosinophilic inflammation ($\geq 17\%$ eosinophils, $< 7\%$ neutrophils), neutrophilic inflammation ($\geq 7\%$ neutrophils, $< 17\%$ eosinophils) and mixed inflammation ($\geq 7\%$ neutrophils and $\geq 17\%$ eosinophils) [8].

In addition, each BALF was submitted for aerobic bacterial culture to the LMU Institute of Infectious Diseases and Zoonoses, Munich, Germany, and PCR for *Mycoplasma* species was performed on BALF of 24 cats (Synlab Group or Idexx Laboratories).

Each cat was presented for follow-up examinations on day 14 and 60. At both time points, the clinical 12-point score was obtained on the basis of the information from the owner questionnaire and clinical examination, and BWBP was reperformed.

Clinical 12-point score

Each cat was assigned a total clinical score in accordance with the published clinical 12-point score at all three examination time points. The score was established based on the information derived from the standardised owner questionnaire and the findings of the clinical examination. The total clinical score comprised of coughing frequency, frequency of respiratory distress, findings of lung auscultation, as well as general condition and appetite of the cat (Table 1): Thus, the lower the cat's total clinical score, the better the clinical condition. By determining the total clinical score at all three examination time points, the clinical progression under therapy was assessed.

The total clinical score is calculated from the individual criteria of the clinical 12-point score. The lower the total clinical score, the better the clinical condition.

Table 1. Clinical 12-point score in cats with FLAD.

Clinical parameter	Clinical 12-point score
Coughing frequency	0 = absent
	1 = occasional cough (less than once per month)
	2 = infrequent cough (at least once per month)
	3 = frequent cough (at least once per week, at least one day)
	4 = intensive cough (at least every 1–2 days)
	5 = very intensive cough (several times per day)
Frequency of respiratory distress	0 = no respiratory distress
	1 = respiratory distress only after excitement or stress
	2 = moderate respiratory distress (breathing difficulty observed more than once at home at rest)
	3 = severe respiratory distress (permanently present at rest)
Thoracic auscultation	0 = no abnormal sounds
	1 = increased respiratory sounds
	2 = abnormal sounds such as crackling or wheezing
General condition and appetite	0 = normal general condition and appetite
	1 = lethargic/hyporexic
	2 = unresponsive/anorexic
Total clinical score	= Addition of all four scores

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0276927.t001>

Barometric whole-body plethysmography

The pulmonary function of all cats was measured using a whole-body plethysmograph (Buxco® FinePoint Small Animal Whole Body Plethysmograph, Data Science International (DSI), New Brighton, Minnesota, USA) at all three study time points. A transparent plexiglass chamber was ventilated with a continuous air flow using bias flow (Buxco® Multi-function Bias Flow, Data Science International (DSI), New Brighton, Minnesota, USA). The chamber was equipped with sieve pneumotachographs with a known air resistance which allowed air flow in and out of the chamber. An attached pressure transducer (Halcyon™ pneumotach, Data Science International (DSI), New Brighton, Minnesota, USA) measured the pressure changes in the chamber and allowed the flow rate “box flow” to be derived. The pressure transducer was connected to a data acquisition card with a preamplifier (Buxco® QT Digital Preamplifier, Data Science International (DSI), New Brighton, Minnesota, USA). The chamber signal was passed on to a computer with an associated software program (Buxco® FinePoint Small Animal Whole Body Plethysmograph, Data Science International (DSI), New Brighton, Minnesota, USA) to document the pressure changes in real time. By applying Boyle’s law to the “box flow”, the BWBP parameters were measured.

Before starting each measurement, the system pressure was calibrated by applying 50 ml of room air into the chamber. Each cat was placed in the plexiglass chamber awake and in a conscious state. After 20 minutes of acclimatisation time, the actual measurement of 10 minutes’ duration was recorded.

The following parameters were determined during the BWBP measuring period: respiratory rate (RR ; breaths/min), inspiratory time (T_i ; s), expiratory time (T_e ; s), tidal volume (TV ; ml), minute volume (MV ; ml/min), peak inspiratory pseudo-flow (PIF ; ml/s), peak expiratory pseudo-flow (PEF ; ml/s), expiratory flow at end-tidal volume plus 50% tidal volume ($EF50$; ml/s), relaxation time (RT ; ms; time at which 65% of tidal volume is exhaled), inspiratory end-pause (EIP ; ms), expiratory end-pause (EPP ; ms) and indices of bronchoconstrictor pause (PAU ; unitless; $(T_e-RT)/RT$) and enhanced pause ($Penh$; unitless; $(PEF/PIF) \times (T_e-RT)/RT$).

Artefactual waveforms caused by sniffing, vocalisation and body movements were automatically erased by the software. As *TV*, *MV*, *PIF*, and *PEF* are affected by the cat's body weight, these parameters were subsequently divided by body weight: tidal volume per body weight (*TV/BW*; ml/kg), minute volume per body weight (*MV/BW*; ml/min/kg), as well as peak inspiratory and peak expiratory pseudo-flow per body weight (*PIF/BW* and *PEF/BW*; ml/s/kg). The quotient of peak expiratory pseudo-flow and expiratory flow at end expiratory volume plus 50% tidal volume (*PEF/EF50*; unitless) was calculated.

Treatment

Each cat was treated individually according to severity of the disease and compliance of the cat and the owner. Three cats received a single injection of dexamethasone (0.4 mg/kg IV) after BAL due to difficult recovery.

The selected therapy for FLAD in this study is shown in Table 2. A list of all therapeutic agents for each cat is given in S1 Table. The starting time point of the therapy varied, depending on whether the cat required therapy straight after BAL sampling due to the severity of the disease, or whether the findings of the BALF examinations and thus a diagnosis could be awaited. 2/25 cats did not receive therapy until day 14, because the owners did not want to revisit the clinic between examination time points to start therapy, as these patients were in a clinically stable condition.

Initial treatment consisted of the administration of systemic anti-inflammatory therapy in 22/25 cats; in 21/22 cats this initial therapy was started between day 0 and day 14. It involved Prednisolone 1 mg/kg (IQR 1–1 mg/kg) every 24 hours (q24) PO in 21/25 cats and Cyclosporine (Sporimune®) 5 mg/kg q24 PO in 1/25 cats. Systemic anti-inflammatory therapy was combined directly with inhaled glucocorticoids in 7/22 cats and with a bronchodilator, Terbutaline 0.06 mg/kg +/- 0.03 mg/kg (range: 0.01–0.1 mg/kg) q8-q12 PO, in 8/22 cats. 3/22 cats initially received a combination of Terbutaline and systemic and inhalative glucocorticoids.

3/25 cats were treated only with the inhalative form of anti-inflammatory therapy over the entire study period. 2/3 cats received Terbutaline initially, prior or parallel to the start of inhalation therapy.

The duration of the initial therapy was based on the severity of the disease, the clinical response to therapy, and the duration of the time period the cat needed to adapt to inhalation therapy. Based on these factors, Terbutaline and the systemic anti-inflammatory agent were

Table 2. Individual therapy in cats with FLAD between study time points.

Therapeutic agents	Day 0 –Day 14	Day 14 –Day 60
Prednisolone only	7/25	1/25
One-time Dexamethasone + Prednisolone	2/25	0/25
One-time Dexamethasone + Prednisolone + Terbutaline	1/25	0/25
Prednisolone + Terbutaline	4/25	0/25
Prednisolone + Fluticasone propionate 250 µg	2/25	4/25
Prednisolone + Terbutaline + Fluticasone propionate 250 µg	3/25	0/25
Prednisolone + Budesonide 200 µg	1/25	1/25
Cyclosporine + Fluticasone propionate 125 µg	1/25	1/25
Terbutaline + Fluticasone propionate 250 µg	1/25	0/25
Salmeterol and fluticasone propionate 25 µg/125 µg only	0/25	1/25
Fluticasone propionate 250 µg only	0/25	17/25
Terbutaline only	1/25	0/25
No therapy	2/25	0/25

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0276927.t002>

phased out after initial therapy, if possible, and at the same time a conversion to inhaled glucocorticoids was aimed for. As inhaled glucocorticoids were intended to be the sole therapeutic agent for long-term therapy in all cats, 24/25 cats received inhalation therapy until the end of the study period. Between day 14 and day 60, it was possible for 18/25 cats to receive inhalation therapy only. 7/25 cats required further systemic anti-inflammatory therapy during this period, whereby the Prednisolone therapy was in the process of being tapered off in 5/7 cats.

Inhalative agents administered in this study were fluticasone propionate (Flutide® 250 µg; one puff q12) in 21/24 cats, fluticasone propionate (Flutide® 125 µg; one puff q12) in 1/24 cats, salmeterol and fluticasone propionate (Serflo® 25 µg/125 µg; one puff q12) in 1/24 cats or budesonide (Budiair® 200 µg; one puff q12) in 1/24 cats. Inhalation therapy was performed using a spacing chamber with oronasal mask (Aerokat®; Trudell Medical International).

Statistical analysis

The statistical evaluation was performed with SPSS version 28.0.1.0 software. BWBP measurements were extracted into Microsoft Office Excel files and the values of 10-minute measuring periods were subsequently averaged. The Shapiro-Wilk test was applied to test for normal distribution, and the data were presented as mean +/- standard deviation for normally distributed data or median with interquartile range (IQR) for not-normally distributed data. The total clinical score, the individual criteria of the clinical 12-point score, and the individual BWBP parameters were compared on the basis of not-normally distributed data by Friedman-rank-sum test at all three time points. Subsequently, all p-values of post-hoc tests (i.e. Conover's tests) were corrected with the Bonferroni method for multiple comparisons.

Each BWBP parameter was evaluated for its correlation to the clinical 12-point score using Kendall's rank correlation coefficient.

The level of significance was set at $\alpha < 0.05$. Then, the Bonferroni-adjusted significance level for multiple comparisons was calculated to be $\alpha < 0.017$ as there were three tests ($0.05/3 = 0.017$).

Results

Study population

Forty-five cats were eligible for participation in the study (Fig 1). Twenty cats were excluded from the study for one or more of the following reasons: presence of upper respiratory tract disease (n = 4), positive *Mycoplasma*-species-PCR in BALF (n = 8), positive bacteriological

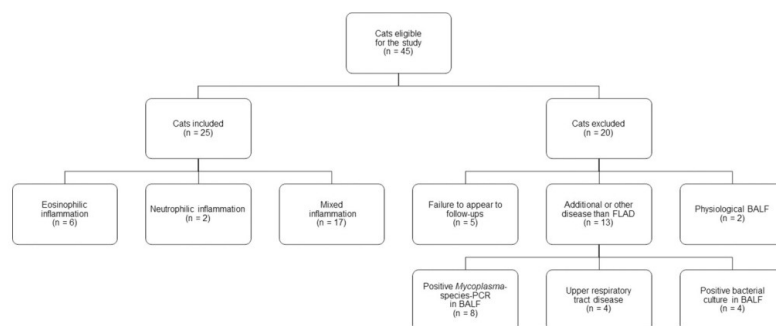


Fig 1. Flow chart for selection and grouping of study participants.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0276927.g001>

culture of BALF (n = 4), physiological BALF cytology (n = 2) or failure to appear for follow-up appointments (n = 5).

A total of 25 cats was included in the study. Breeds included European Shorthair (n = 9), European Shorthair mix (n = 2), Abyssinian (n = 2), Ragdoll (n = 2), Siamese mix (n = 2), Siamese (n = 1), British Shorthair (n = 1), Bengal (n = 1), Siberian Forest (n = 1), Turkish Van (n = 1), Maine Coon (n = 1), Maine Coon mix (n = 1) and Norwegian Forest mix (n = 1). There were 13 neutered females, nine neutered males, two intact males and one intact female cat. The mean age at first presentation was 5 years +/- 3 years (range: 1 year–13 years), and the mean body weight was 4.8 kg +/- 1.4 kg (range: 2.8 kg–8.3 kg). The study population consisted of 12 indoor cats, 10 cats with access to a balcony or patio, two outdoor cats and one shelter cat.

Bronchoalveolar lavage cytology

Based on the cytological examinations, six cats were diagnosed with eosinophilic inflammation (EI), two cats with neutrophilic inflammation (NI) and 17 cats with mixed inflammation (MI). The cytological findings of BALF of all cats are shown in Table 3.

Clinical 12-point score

The presenting clinical signs of cats on day 0 were coughing (n = 20; 80%), abnormal breathing sounds (n = 20; 80%) and episodes of respiratory distress (n = 14; 56%). The majority of the cats (n = 20; 80%) had abnormalities on thoracic auscultation on physical examination. General condition as well as appetite were reduced in eight cats (32%), one of which was classified as unresponsive/anorexic. The results of the clinical 12-point score at the three examination time points are shown in Table 4.

Throughout the study period, the total clinical score improved significantly over all three examination time points ($p < 0.001$). Coughing frequency ($p = 0.009$), frequency of respiratory distress ($p = 0.001$), abnormal auscultation findings ($p = 0.002$) and the general condition and appetite of the cats ($p = 0.045$) responded significantly to therapy throughout the whole study period.

Barometric whole-body plethysmography

All cats tolerated measurements well. The BWBP data of all cats generated at all three time points are listed in Table 5. Only the BWBP parameter *Penh* showed a significant change during the study period ($p = 0.02$). A significant difference was detected for *Penh* from day 0 to day 14 ($p = 0.009$), but not from day 14 to day 60 ($p = 0.029$); nor was the difference from day 0 to day 60 significant ($p = 0.65$). No significant changes could be detected for any of the other BWBP parameters over the study period.

Table 3. Cytologic differentiation of bronchoalveolar lavage fluid (BALF) from cats with FLAD.

	Eosinophilic inflammation (EI) (n = 6)	Neutrophilic inflammation (NI) (n = 2)	Mixed inflammation (MI) (n = 17)
BALF total cell count (cells/ μ l)	2585 (1235–5248)	1205 (1198–1213)	2810 (2470–3180)
BALF eosinophils (%)	60 (29–63)	10 (8–11)	48 (22–55)
BALF neutrophils (%)	3 (1.5–3)	47 (33–60)	12 (5–25)
BALF macrophages (%)	52 (37–74)	44 (32–55)	24 (12–38)
BALF lymphocytes (%)	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)

Data are presented as median with IQR.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0276927.t003>

Table 4. Clinical 12-point score: Total clinical score and the individual criteria of the clinical 12-point score in cats with FLAD.

Clinical 12-point score	Day 0	Day 14	Day 60	p	p day 0–14	p day 0–60	p day 14–60
Coughing frequency	4 (1.5–5)	2 (0–2)	1 (0–2)	0.009	< 0.001	< 0.001	0.089
Frequency of respiratory distress	1 (0–2)	0 (0–0)	0 (0–0)	0.001	< 0.001	< 0.001	0.91
Thoracic auscultation	1 (1–1)	1 (0–1)	0 (0–1)	0.002	0.019	< 0.001	0.16
General condition and appetite	0 (0–1)	0 (0–0)	0 (0–0)	0.045	0.40	0.014	0.094
Total clinical score	5 (4.5–7)	2 (1–5)	2 (0–3)	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

Data are presented as median with IQR. Bold values over the entire study period indicate p<0.05. The last three columns show the corrected values between the individual time periods. Bold values between individual time periods indicate p<0.017.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0276927.t004>

Correlation between the clinical 12-point score and BWBP parameters

The results of the investigation for correlation between the clinical 12-point score and the BWBP parameters for all three examination time points are illustrated in Tables 6–8.

Discussion

The aim of this prospective study was to evaluate whether BWBP can be used as a non-invasive technique for therapeutic monitoring of cats with naturally occurring FLAD. The study reveals

Table 5. BWBP parameters at all three examination time points in cats with FLAD.

BWBP parameter	Unit	Day 0	Day 14	Day 60	p	p day 0–14	p day 0–60	p day 14–60
RR	breaths/min	61.8 (43.0–91.9)	59.6 (36.6–83.8)	61.2 (35.6–95.7)	0.59		n.a.	
Ti	s	0.4 (0.3–0.6)	0.4 (0.3–0.7)	0.4 (0.3–0.7)	0.59		n.a.	
Te	s	0.6 (0.4–0.9)	0.6 (0.5–1.1)	0.6 (0.4–1.0)	0.47		n.a.	
TV	ml	23.0 (14.2–33.5)	21.5 (15.6–27.6)	20.9 (16.2–29.4)	0.96		n.a.	
TV/BW	ml/kg	4.8 (3.0–7.3)	4.7 (3.2–8.0)	4.8 (3.4–6.8)	0.59		n.a.	
MV	ml/min	1138.5 (989.9–1687.1)	1192.4 (885.8–1487.9)	1238.8 (956.3–1658.5)	0.29		n.a.	
MV/BW	ml/min/kg	261.9 (242.2–345.2)	246.0 (201.2–301.2)	253.6 (212.6–311.1)	0.43		n.a.	
PIF	ml/s	75.8 (66.3–108.2)	78.5 (57.0–92.6)	73.2 (67.5–93.2)	0.29		n.a.	
PIF/BW	ml/s/kg	17.9 (13.9–22.7)	16.2 (13.5–20.8)	16.4 (13.7–19.4)	0.76		n.a.	
PEF	ml/s	49.0 (45.2–74.6)	48.6 (36.3–53.5)	46.4 (39.0–58.6)	0.29		n.a.	
PEF/BW	ml/s/kg	11.4 (9.2–16.2)	9.9 (9.0–11.2)	10.2 (8.0–14.3)	0.59		n.a.	
EF50	ml/s	41.6 (30.4–63.6)	38.7 (27.7–46.5)	40.1 (27.8–54.6)	0.70		n.a.	
RT	ms	0.3 (0.2–0.5)	0.4 (0.3–0.5)	0.3 (0.2–0.5)	0.14		n.a.	
EIP	ms	12.0 (10.4–14.9)	13.4 (11.7–18.1)	12.6 (10.7–15.8)	0.10		n.a.	
EEP	ms	3.9 (1.8–23.0)	6.3 (1.3–15.5)	3.0 (1.5–12.9)	0.62		n.a.	
PAU	unitless	0.9 (0.7–1.0)	0.8 (0.7–0.9)	0.8 (0.8–0.9)	0.59		n.a.	
Penh	unitless	0.7 (0.5–0.8)	0.5 (0.4–0.6)	0.5 (0.4–0.8)	0.02	0.009	0.65	0.03
PEF/EF50	unitless	1.2 (1.1–1.4)	1.2 (1.1–1.3)	1.2 (1.1–1.3)	0.47		n.a.	

Data are presented as median with IQR. Bold values indicate p<0.05. The last three columns show the corrected values between the individual time periods. Bold values between individual time periods indicate p<0.017. Not applicable (n.a.). Respiratory rate (RR; breaths/minute), inspiratory time (Ti; s), expiratory time (Te; s), tidal volume (TV; mL), tidal volume per body weight (TV/BW [mL/kg]), minute volume (MV; mL/min), minute volume per body weight (MV/BW; [mL/min/kg]), peak inspiratory pseudo-flow (PIF; mL/s), peak inspiratory pseudo-flow per body weight (PIF/BW; [mL/s/kg]), peak expiratory pseudo-flow (PEF; mL/s), peak expiratory pseudo-flow per body weight (PEF/BW; [mL/s/kg]), expiratory flow at end tidal volume plus 50% tidal volume (EF50; mL/s), relaxation time (RT; ms; time point when 65% of tidal volume is expired), end inspiratory pause (EIP; ms), end expiratory pause (EEP; ms), pause (PAU; unitless; (Te-RT)/RT), enhanced pause (Penh; unitless; (PEF/PIF)x(Te-RT)/RT) and quotient of peak expiratory pseudo-flow divided by expiratory flow at end expiratory volume plus 50% tidal volume (PEF/EF50; unitless).

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0276927.t005>

Table 6. Correlation coefficients *r* between the clinical 12-point score and the individual BWBP parameters on day 0.

BWBP parameter day 0	Clinical 12-point score on day 0				
	Total clinical score	Coughing frequency	Frequency of respiratory distress	Thoracic auscultation	General condition / appetite
RR	-0.35	-0.11	-0.20	-0.20	-0.05
Ti	0.30	0.03	0.16	0.28	0.10
Te	0.29	0.11	0.09	0.19	-0.02
TV	0.20	0.01	0.09	0.22	0.08
TV/BW	0.18	0.02	0.08	0.20	0.03
MV	-0.10	-0.08	-0.04	0.05	0.02
MV/BW	-0.10	-0.16	-0.01	0.05	0.01
PIF	-0.07	-0.08	-0.01	0.01	0.10
PIF/BW	-0.01	-0.04	0.01	0.08	-0.03
PEF	-0.01	-0.14	0.12	0.27	0.17
PEF/BW	-0.04	-0.21	0.15	0.27	0.13
EF50	-0.06	-0.15	0.03	0.14	0.16
RT	0.28	0.13	0.06	0.10	-0.07
EIP	0.15	-0.05	0.13	0.19	0.30
EEP	0.21	0.04	0.05	0.27	0.24
PAU	0.22	0.05	0.03	0.36	0.08
Penh	0.15	-0.08	0.09	0.40	0.12
PEF/EF50	0.22	0.08	0.07	0.30	0.02

Bold values indicate $p < 0.05$.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0276927.t006>

Table 7. Correlation coefficients *r* between the clinical 12-point score and the individual BWBP parameters on day 14.

BWBP parameter day 14	Clinical 12-point score on day 14				
	Total clinical score	Coughing frequency	Frequency of respiratory distress	Thoracic auscultation	General condition / appetite
RR	-0.19	-0.17	0.07	-0.12	-0.13
Ti	0.16	0.14	-0.06	0.14	0.07
Te	0.16	0.13	-0.07	0.05	0.08
TV	0.04	0.05	-0.03	0.16	0.01
TV/BW	0.01	0.00	-0.20	0.17	-0.01
MV	-0.23	-0.22	0.12	-0.08	-0.11
MV/BW	-0.38	-0.40	-0.15	-0.15	0.02
PIF	-0.25	-0.21	0.11	-0.13	-0.18
PIF/BW	-0.42	-0.40	-0.18	-0.24	-0.07
PEF	-0.26	-0.25	0.09	-0.06	-0.19
PEF/BW	-0.48	-0.51	-0.05	-0.10	-0.12
EF50	-0.20	0.19	0.16	-0.08	-0.14
RT	0.18	0.16	-0.06	0.09	0.09
EIP	0.13	0.06	0.08	0.16	0.08
EEP	-0.17	-0.15	-0.09	0.01	-0.15
PAU	0.01	0.10	-0.25	0.10	-0.18
Penh	-0.03	0.02	-0.11	0.16	-0.08
PEF/EF50	-0.04	-0.02	-0.12	0.08	-0.10

Bold values indicate $p < 0.05$.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0276927.t007>

Table 8. Correlation coefficients r between the clinical 12-point score and the individual BWBP parameters on day 60.

BWBP parameter day 60	Clinical 12-point score on day 60				
	Total clinical score	Coughing frequency	Frequency of respiratory distress	Thoracic auscultation	General condition / appetite
RR	-0.06	-0.12	-0.26	0.10	-0.03
Ti	0.09	0.15	0.29	-0.08	0.07
Te	0.03	0.10	0.22	-0.13	0.02
TV	0.18	0.23	0.41	-0.06	0.20
TV/BW	0.05	0.10	0.37	-0.13	0.07
MV	0.23	0.16	0.13	0.25	0.26
MV/BW	0.06	-0.05	0.23	0.13	0.10
PIF	0.20	0.14	0.21	0.19	0.29
PIF/BW	-0.02	-0.14	0.29	-0.02	0.05
PEF	0.24	0.18	0.14	0.29	0.29
PEF/BW	-0.02	-0.09	0.18	0.06	0.05
EF50	0.22	0.15	0.06	0.27	0.24
RT	0.04	0.11	0.16	-0.12	-0.03
EIP	0.06	0.09	0.02	0.00	-0.12
EEP	-0.13	-0.07	0.10	-0.15	-0.03
PAU	-0.60	-0.01	0.33	-0.18	0.00
Penh	-0.02	-0.02	0.23	-0.02	0.02
PEF/EF50	-0.02	0.08	0.34	-0.23	0.07

Bold values indicate $p < 0.05$.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0276927.t008>

that the clinical 12-point score, as well as the BWBP parameter *Penh*, improved significantly under initial therapy.

Clinical examination is commonly used as the most important diagnostic tool to evaluate response to therapy in cats with FLAD [9]. In this study, the majority of cats showed coughing as a presenting complaint, which is consistent with previous reports [11, 17, 38, 51]. Abnormal respiratory sounds were described as frequently as coughing. Episodes of respiratory distress and pathological sounds on respiratory auscultation were also frequently noted, in agreement with published data [17, 38, 51]. In contrast to a previous study [38], the present investigation also detected a reduction in the general condition and appetite of 32% of the cats. This finding suggests that questions about the general condition and appetite of cats with respiratory issues should always be integrated into the anamnestic survey. The present study revealed a significant improvement in clinical signs and in thoracic auscultation findings under individualised anti-inflammatory therapy in cats with FLAD. A previous study showed a significant improvement in clinical signs in all of the 19 cats with naturally occurring FLAD that were available for reevaluation under therapy, after inhaling budesonide (200 µg; two puffs twice daily) over a period of two to 76 months [24]. Another study demonstrated a significant improvement in the total clinical score using a combined inhaled therapy of fluticasone (250 µg; two puffs twice daily) and salbutamol (100 µg; one to two puffs twice daily) over 25 to 219 days, while successively reducing the dosage of salbutamol [4]. In contrast to the present study, frequency of coughing and respiratory distress did not improve significantly in that study [4]. Nevertheless, the efficacy of inhaled glucocorticoid therapy using an inhalation chamber has been investigated by other authors and is considered an effective method for clinical improvement in cats with FLAD [26, 52]. In the present study, therapy was selected individually according to the severity of the disease and compliance of the cat and the owner, with the aim of a long-term conversion to inhalative therapy. Verschoor-Kirss and coworkers [53] compared the effect of oral and inhaled

glucocorticoid therapy over an eight-week period in a randomised pilot study in nine cats with naturally occurring FLAD. While a group of four cats received 5 mg of prednisolone twice daily for 14 days, followed by 5 mg prednisolone once daily for the following six weeks, the other five cats were administered 5 mg of prednisolone once a day for seven days, followed by inhaled fluticasone (110 µg; twice daily) up to recheck. The authors reported complete elimination of clinical signs such as coughing or breathing difficulties in both groups [53]. A clinical score was not reported in that study, making comparability between study results challenging.

The BWBP parameter *Penh* improved significantly in the participating cats during the first 14 days. *Penh* is a calculated unitless parameter and is considered an indicator of bronchoconstriction in cats [43, 54]. The presence of increased airway resistance in cats with FLAD is an expected finding, likely due to the predominance of bronchoconstriction [2]. This may explain why appropriate therapy for FLAD resulted in significant improvement in *Penh* in this study. Previous studies used the parameter *Penh* primarily in the context of bronchoprovocation testing as *C-Penh-300*, as an indicator of airway hyperresponsiveness. *C-Penh-300* reflects the carbachol concentration that causes *Penh* to rise to 300% of the initial value [4, 26, 55–57]. The success of inhalative glucocorticoid therapy in cats with experimentally induced FLAD was evaluated by BWBP with bronchoprovocation testing in previous studies, in which *C-Penh-300* improved significantly under therapy [26, 58]. Bronchoprovocation testing to increase sensitivity of measurements during BWBP was not performed in this study due to concerns about potential risks and side effects. The use of bronchoprovocation as a routine method in client-owned cats is restricted due to the risk of severe bronchospasm [59]; nor should cats that already show bronchoconstriction during baseline measurement be subjected to bronchoprovocation testing [4, 43]. In one study, 16% of cats with FLAD showed signs of bronchospasm during basal *Penh* measurement, which made airway responsiveness testing in these cats non-justifiable [4]. Furthermore, it is known that carbachol, a commonly used bronchoprovocation agent, can increase the respiratory rate *RR*, which reduces the validity of BWBP parameters calculated from *RR*, including *Penh* [60]. In addition, the dosage of a bronchoprovocative agent strongly depends on the minute volume and body weight of the patient and can therefore be poorly compared between patients [61].

The significant improvement of *Penh* is consistent with results of a previous study in which *Penh* decreased significantly after therapy with inhalative budesonide (200 µg; two puffs twice daily) for at least two months in comparison to the pre-treatment status in 19 cats with naturally occurring FLAD [24]. In contrast to that, two other investigations failed to demonstrate a significant change in the parameter after therapy with corticosteroids +/- bronchodilators of client-owned cats with FLAD [4, 38]: one study showed no improvement in the parameter in 15 cats treated with oral prednisolone (1.2–2.0 mg/kg/day) or inhaled fluticasone (150–250 µg; q12), partly with addition of a bronchodilator (terbutaline or inhaled salbutamol), over a period of six months to three years [38]. However, in the second study, cats were treated with inhalative therapy only, consisting of a combination of fluticasone (250 µg; two puffs twice daily) and salbutamol (100 µg; one to two puffs twice daily) over 25 to 219 days [4]. This may explain the difference in the response of *Penh* in comparison to the present study, in which the majority of cats received systemic corticosteroids at least initially to control the inflammation in the airways as quickly as possible.

An increase of *Penh* after induced bronchoconstriction has been described for cats before [55, 57, 62–64]. Although *Penh* is widely accepted as an indicator of bronchoconstriction, it has been discussed controversially in the past by some authors [56, 65–69], as *Penh* is not a direct parameter of respiratory mechanics [70] and changes often do not correlate with airway resistance measured by pneumotachography and oesophageal balloon technique [56] or forced oscillation [65].

In this study, a significant decrease of *Penh* was detected between day 0 and day 14 only. This suggests that the initial therapy was the initiator of the improvement in airway resistance and thus in *Penh*. 88% of cats in this study received systemic anti-inflammatory agents for initial therapy, and later on treatment was adjusted to inhaled glucocorticoids as the sole long-term therapy to target airway inflammation locally with the lowest effective glucocorticoid dose. Initial systemic glucocorticoid therapy has positive effects on the inflammatory process [2], which induces airway and bronchial constriction, and this is reflected by the decrease of *Penh*. From day 14 to day 60, no further significant decrease of *Penh* could be detected. However, the mean value on day 60 was still lower than the pre-treatment value on day 0, while clinical signs continued to improve. As inhaled glucocorticoids were used for long-term therapy in most cats, BWBP on day 60 was undertaken under inhaled therapy in 96% of cats. A possible explanation for the finding that no further improvement of *Penh* was seen between day 14 and day 60 could be that the initially administered systemic glucocorticoids already led to a marked improvement of the pathological airway changes. After switching to inhaled glucocorticoids only, the difference between the prior effect on airway reactivity may have been too small to further influence *Penh*. As, to the authors' knowledge, there are no published reference values for *Penh* in BWBP in healthy cats, and there was no healthy control group included in this study, it remains unclear how the values measured in this study under therapy relate to *Penh* in healthy cats. In a study, eight healthy cats were examined by BWBP and the mean values determined for *Penh* were in a range close to the values measured on day 14 in the present study [55]. Within cats treated with inhalative budesonide (200 µg; two puffs twice daily) for at least two months, patients showed values for *Penh* comparable to the mean values on day 60 in the present study [24]. Accordingly, it could also be possible that the measured values on day 14 and day 60 are already comparable to the values of healthy cats and thus further improvement is not measurable even by adequate therapy. However, since the cats' clinical signs continued to improve after day 14, a positive therapeutic effect and ongoing control of the clinical signs was still visible.

As an additional point, it is well known that inhaled glucocorticoids can take one to two weeks to achieve maximal clinical improvement due to the delay in clinically effective absorption into the airway mucosa [2]. Thus, it is possible that systemic glucocorticoids may have already phased out before the inhaled glucocorticoids were fully flooded in. However, the continued clinical improvement illustrates that inhaled glucocorticoids also continue to control FLAD.

The reason why the clinical signs continued to improve, despite the lack of further improvement in *Penh* or other parameters, may also be due to the fact that the clinical signs shown in cats with FLAD are not induced by bronchial resistance only, but are also subject to many other pathological processes in the airways. If these improve, but the bronchial resistance is persistent, the clinical signs may continue to get better, without showing an improvement in *Penh*. It would have been interesting to monitor airway inflammation in addition to clinical signs and pulmonary function parameters, as the increased *Penh* on day 60 could suggest detection of clinically asymptomatic patients in that the prescribed treatment was not able to fully control the disease. Since performing repeated BALs for airway cytology would have implicated an unnecessary risk for the client-owned patients, a re-examination of airway inflammation was not carried out [71]. Subclinical inflammation and the detection of deterioration and lack of control of the disease pathology by BWBP on day 60 can therefore also not be ruled out.

In this study, *TV/BW* in cats with FLAD was below the normal range of 10–20 ml/kg [63]. It is not surprising for cats with FLAD to have a diminished *TV/BW* as hypoventilation is a consequence of chronic airway obstruction caused by the disease. The values measured for

TV/BW did not change significantly in cats under therapy within the study period, which could suggest that obstruction is still at least partly present in the airways of the cats, even when they are under therapy. Low TV/BW values measured by BWBP in cats with FLAD, and without improvement under inhalative glucocorticoid therapy, have been reported in a previous study [4]. However, it is also known that TV is influenced by aspects other than ventilation, such as age, gender and obesity of the cat [54, 72]. A study investigating TV in BWBP in mice showed that TV can only be assessed qualitatively and not quantitatively by BWBP [73], restricting the interpretation of TV/BW and TV measurement in BWBP. In addition, Hoffman and coworkers [55] showed that reliable measurements of TV in BWBP are hampered by the effect of bronchoconstriction, and that BWBP only provides reliable values for TV in healthy cats. In a previous study, both cats with FLAD and healthy cats showed TV/BW values measured by BWBP below the reference range [39]. It is therefore not recommended that TV or TV/BW are used to grade the severity of the disease at diagnosis or monitor treatment response in cats with FLAD.

The comparison of results of BWBP measurements in cats with FLAD between studies is currently challenging due to the variation in study designs, such as the inclusion criteria of the study population, sample size, classification of types of airway inflammation and BWBP measurement protocols.

Another aim of the present study was to find out whether certain BWBP parameters correlate with the clinical score before and during therapy. Before starting individual therapy, the respiratory rate RR and the inspiratory time Ti measured in BWBP correlated moderately with the total clinical score. Cats with lower clinical scores showed higher values for RR and lower values for Ti . However, in a patient with mild clinical signs, a lower respiratory rate and a higher inspiratory time would be expected, compared to a more severely ill animal. The individual RR of a cat, however, does not depend exclusively on the presence of respiratory disease. As cats are known to be sensitive animals, an increase in respiratory rate can also be caused by other factors, such as fear or stress during veterinary examinations [74]. The higher the RR , the lower Ti will be as a consequence. In addition, the parameters FF and Ti are subject to circadian changes [54]. In a study comparing healthy cats and cats with FLAD, there were no significant differences between the BWBP values of RR and Ti between the two groups [39]. Therefore, the BWBP parameters RR and Ti should not be used to classify the severity of FLAD before therapy.

The severity of the detected auscultation findings correlated significantly with the BWBP parameters $Penh$ and PAU prior to therapy. Since both of these parameters are considered indicators of bronchoconstriction, which in turn leads to abnormal auscultation sounds due to obstruction of the airways, it can be assumed that $Penh$ and PAU could indeed serve as possible indicators of the severity of bronchoconstriction measured non-invasively. This information could help in determining whether a cat with FLAD should have a bronchodilator added to its individual treatment protocol.

Under initial therapy on day 14, the total clinical score and the coughing frequency correlated negatively with the BWBP parameters MV/BW , PIF/BW and PEF/BW , suggesting that more severe clinical signs (especially higher cough frequency) result in lower MV/BW , PIF/BW and PEF/BW . Lower minute volume, lower PIF and lower PEF in cats with FLAD can be explained by the obstructive character of the disease. In addition, previous studies were able to show that obesity can lead to a reduction in MV , PIF and PEF in cats as well [72]. Furthermore, measurements of PIF and PEF are also influenced by circadian changes [54].

On day 60, the frequency of respiratory distress showed a positive correlation with the BWBP parameters PAU and $PEF/EF50$. Similarly, Lin and coworkers [38] described a relationship between clinical signs and $PEF/EF50$ in cats with FLAD. In that study, cats with higher

PEF/EF50 before and after glucocorticoid therapy had a longer history of disease and a higher respiratory distress score compared with cats that had lower values. As *PEF/EF50* and *PAU* are known to be obstruction-related parameters, the correlation with respiratory distress may be explained by greater expiratory airway obstruction.

Although most BWBP parameters, with the exception of *Penh*, did not improve significantly while the cats were undergoing therapy for FLAD in this study, it was possible to show that there is a relationship between certain BWBP parameters and the clinical score over the study period. A previous study showed an improvement of clinical signs in cats with FLAD during inhalative glucocorticoid therapy over 25 to 219 days with no correlation to an improvement of *Penh* or any other BWBP parameters [4]. A different study also failed to show that the clinical score is related to the presence of a concave exhalation curve [39]. Whether the severity of clinical signs can be reflected by BWBP parameters or whether the measurement of pulmonary function in BWBP may lag behind the clinical picture of cats with FLAD undergoing therapy requires larger investigations.

The limitations of this study mainly relate to the therapeutic schedule, as this was not standardised for all cats, but selected individually according to the severity of the disease and compliance of the cat, as well as the ability of the owner to administer medication. In addition, results may have been influenced by the subjectivity of the owners regarding the questionnaire that formed part of the clinical 12-point score. The authors had to rely on the owners' objectivity and attentiveness in completing the survey.

As clinical signs in cats with FLAD often vary, it is difficult to determine improvement under therapy by clinical signs only [1, 2]. Repeated BAL while undergoing therapy would allow reliable evaluation of inflammation. However, performing repeated BAL was not considered justifiable in client-owned cats because of the risks associated with anaesthesia and the procedure.

Conclusion

The results of this study support use of the BWBP parameter *Penh* as a non-invasive value for monitoring initial response to therapy in cats with FLAD. Clinical signs improved significantly under therapy over the entire study period, while temporarily correlating with certain BWBP parameters. Whether BWBP is suitable as a non-invasive tool for long-term monitoring in cats with naturally occurring FLAD, requires studies evaluating a longer period of time in the future.

Supporting information

S1 Table. Therapeutic agents administered for each individual cat between study time points.
(DOCX)

Author Contributions

Conceptualization: Bianka Schulz.

Data curation: Hannah Gareis.

Formal analysis: Hannah Gareis, Yury Zablotzki.

Investigation: Hannah Gareis, Lina Hörner-Schmid, Jelena Palić, Bianka Schulz.

Methodology: Lina Hörner-Schmid, Bianka Schulz.

Project administration: Bianka Schulz.

Supervision: Bianka Schulz.

Visualization: Hannah Gareis, Bianka Schulz.

Writing – original draft: Hannah Gareis.

Writing – review & editing: Hannah Gareis, Bianka Schulz.

References

1. Reinero CR. Advances in the understanding of pathogenesis, and diagnostics and therapeutics for feline allergic asthma. *Vet J*. 2011; 190(1):28–33. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2010.09.022> PMID: 21036078.
2. Padrid P. Chronic bronchitis and asthma in cats. In: Bonagura JD, editor. *Current veterinary therapy XIV*. Missouri: Saunders Elsevier; 2009. p. 650–8.
3. Venema CM, Patterson CC. Feline asthma: what's new and where might clinical practice be heading? *J Feline Med Surg*. 2010; 12(9):681–92. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2010.07.012> PMID: 20800209.
4. Allerton FJ, Leemans J, Tual C, Bernaerts F, Kirschvink N, Clercx C. Correlation of bronchoalveolar eosinophilic percentage with airway responsiveness in cats with chronic bronchial disease. *J Small Anim Pract*. 2013; 54(5):258–64. <https://doi.org/10.1111/jsap.12070> PMID: 23617298.
5. Lee EA, Johnson LR, Johnson EG, Vernau W. Clinical features and radiographic findings in cats with eosinophilic, neutrophilic, and mixed airway inflammation (2011–2018). *J Vet Intern Med*. 2020. <https://doi.org/10.1111/jvim.15772> PMID: 32338397.
6. Norris CR, Griffey SM, Samii VF, Christopher MM, Mellema MS. Thoracic radiography, bronchoalveolar lavage cytopathology, and pulmonary parenchymal histopathology: a comparison of diagnostic results in 11 cats. *J Am Anim Hosp Assoc*. 2002; 38(4):337–45. Epub 2002/07/18. <https://doi.org/10.5326/0380337> PMID: 12118687.
7. Foster SF, Martin P, Braddock JA, Malik R. A retrospective analysis of feline bronchoalveolar lavage cytology and microbiology (1995–2000). *J Feline Med Surg*. 2004; 6(3):189–98. Epub 2004/05/12. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2003.12.001> PMID: 15135356.
8. Nafe LA, DeClue AE, Reinero CR. Storage alters feline bronchoalveolar lavage fluid cytological analysis. *J Feline Med Surg*. 2011; 13(2):94–100. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2010.09.017> PMID: 21190882.
9. Bay JD, Johnson LR. Feline Bronchial Disease/Asthma. In: LG K, editor. *Textbook of Respiratory Disease in Dogs and Cats*. St. Louis: Saunders; 2004. p. 388–96.
10. Byers CG, Dhupa N. Feline bronchial asthma: pathophysiology and diagnosis. *Compend contin educ pract vet*. 2005; 27(6):418–25.
11. Corcoran BM, Foster DJ, Fuentes VL. Feline asthma syndrome: A retrospective study of the clinical presentation in 29 cats. *J Small Anim Pract*. 1995; 36(11):481–8. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1995.tb02787.x> PMID: 8587322
12. Moses BL, Spaulding GL. Chronic Bronchial Disease of the Cat. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 1985; 15(5):929–48. [https://doi.org/10.1016/s0195-5616\(85\)50103-5](https://doi.org/10.1016/s0195-5616(85)50103-5) PMID: 3907110
13. Trzil JE. Feline asthma: diagnostic and treatment update. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2020; 50(2):375–91. Epub 2019/12/10. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2019.10.002> PMID: 31812220.
14. Reinero CR, DeClue AE. Feline tracheobronchial disease. In: Fuentes VL, Johnson LR, Dennis S, editors. *BSAVA Manual of Canine and Feline Cardiorespiratory Medicine*. 2nd ed. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association; 2010. p. 280–4.
15. Reinero CR. Feline Asthma. In: Noli C, Foster A, Rosenkrantz W, editors. *Veterinary Allergy*. First ed. West Sussex: John Wiley & Sohn; 2014. p. 239–45.
16. Adamama-Moraitou KK, Patsikas MN, Koutinas AF. Feline lower airway disease: a retrospective study of 22 naturally occurring cases from Greece. *J Feline Med Surg*. 2004; 6(4):227–33. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2003.09.004> PMID: 15265478.
17. Dye JA, McKiernan BC, Rozanski EA, Hoffmann WE, Losonsky JM, Homco LD, et al. Bronchopulmonary disease in the cat: historical, physical, radiographic, clinicopathologic, and pulmonary functional evaluation of 24 affected and 15 healthy cats. *J Vet Intern Med*. 1996; 10(6):385–400. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1996.tb02086.x> PMID: 8947872

18. Moise NS, Wiedenkeller D, Yeager AE, Blue JT, Scarlett J. Clinical, radiographic, and bronchial cytologic features of cats with bronchial disease: 65 cases (1980–1986). *J Am Vet Med Assoc.* 1989; 194(10):1467–73. PMID: 2470710.
19. Dye JA. Feline bronchopulmonary disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1992; 22(5):1187–201. [https://doi.org/10.1016/s0195-5616\(92\)50309-6](https://doi.org/10.1016/s0195-5616(92)50309-6) PMID: 1523789
20. Cocayne CG, Reiner CR, DeClue AE. Subclinical airway inflammation despite high-dose oral corticosteroid therapy in cats with lower airway disease. *J Feline Med Surg.* 2011; 13(8):558–63. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2011.04.001> PMID: 21640626.
21. Foster SF, Martin P. Lower Respiratory Tract Infections in Cats: Reaching beyond empirical therapy. *J Feline Med Surg.* 2011; 13(5):313–32. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2011.03.009> PMID: 21515220.
22. Lowe AD, Campbell KL, Graves T. Glucocorticoids in the cat. *Vet Dermatol.* 2008; 19(6):340–7. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2008.00717.x> PMID: 19055611.
23. Padrid P. Feline Asthma: Diagnosis and Treatment. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2000; 30(6):1279–93. [https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(00\)06007-1](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(00)06007-1)
24. Galler A, Shibly S, Bilek A, Hirt RA. Inhaled budesonide therapy in cats with naturally occurring chronic bronchial disease (feline asthma and chronic bronchitis). *J Small Anim Pract.* 2013; 54(10):531–6. <https://doi.org/10.1111/jsap.12133> PMID: 24000786
25. Cohn LA, DeClue AE, Cohen RL, Reiner CR. Effects of fluticasone propionate dosage in an experimental model of feline asthma. *J Feline Med Surg.* 2010; 12(2):91–6. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2009.05.024> PMID: 19647461.
26. Kirschvink N, Leemans J, Delvaux F, Snaps F, Jaspard S, Evrard B, et al. Inhaled fluticasone reduces bronchial responsiveness and airway inflammation in cats with mild chronic bronchitis. *J Feline Med Surg.* 2006; 8(1):45–54. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2005.07.001> PMID: 16213765.
27. Obase Y, Shimoda T, Kawano T, Saeki S, Tomari S, Izaki K, et al. Bronchial hyperresponsiveness and airway inflammation in adolescents with asymptomatic childhood asthma. *Allergy.* 2003; 58(3):213–20. Epub 2003/03/26. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2003.00053.x> PMID: 12653795.
28. Laprise C, Lavolette M, Boutet M, Boulet LP. Asymptomatic airway hyperresponsiveness: relationships with airway inflammation and remodelling. *Eur Respir J.* 1999; 14(1):63–73. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3003.1999.14a12.x> PMID: 10489830.
29. van den Toorn LM, Overbeek SE, de Jongste JC, Leman K, Hoogsteden HC, Prins JB. Airway inflammation is present during clinical remission of atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164(11):2107–13. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.11.2006165> PMID: 11739143.
30. van Den Toorn LM, Prins JB, Overbeek SE, Hoogsteden HC, de Jongste JC. Adolescents in clinical remission of atopic asthma have elevated exhaled nitric oxide levels and bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162(3 Pt 1):953–7. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.162.3.9909033> PMID: 10988112.
31. McKiernan BC, Johnson LR. Clinical pulmonary function testing in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1992; 22(5):1087–99. [https://doi.org/10.1016/s0195-5616\(92\)50302-3](https://doi.org/10.1016/s0195-5616(92)50302-3) PMID: 1523782
32. Morris JF. Spirometry in the evaluation of pulmonary function. *West J Med.* 1976; 125(2):110–8. PMID: 969495; PubMed Central PMCID: PMC1237217.
33. Ranu H, Wilde M, Madden B. Pulmonary function tests. *Ulster Med J.* 2011; 80(2):84–90. PMID: 22347750.
34. Reiner CR, DeClue AE, Rabinowitz P. Asthma in humans and cats: Is there a common sensitivity to aeroallergens in shared environments? *Environmental Research.* 2009; 109(5):634–40. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2009.02.001> PMID: 19281975
35. Ricciardolo FL, Sorbello V, Ciprandi G. FeNO as biomarker for asthma phenotyping and management. *Allergy Asthma Proc.* 2015; 36(1):e1–8. <https://doi.org/10.2500/aap.2015.36.3805> PMID: 25562547.
36. Arnold RJ, Massanari M, Lee TA, Brooks E. A Review of the Utility and Cost Effectiveness of Monitoring Fractional Exhaled Nitric Oxide (FeNO) in Asthma Management. *Manag Care.* 2018; 27(7):34–41. PMID: 29989900.
37. Bernaerts F, Merveille A-C, Bolognin M, Leemans J, Gustin P, Clercx C. Investigation of airway reactivity by barometric whole body plethysmography in cats with spontaneous bronchial disease. 24th Symposium of the Veterinary Comparative Respiratory Society; Jena, Germany 2006.
38. Lin CH, Wu HD, Lee JJ, Liu CH. Functional phenotype and its correlation with therapeutic response and inflammatory type of bronchoalveolar lavage fluid in feline lower airway disease. *J Vet Intern Med.* 2015; 29(1):88–96. <https://doi.org/10.1111/jvim.12494> PMID: 25417806; PubMed Central PMCID: PMC4858113.

39. Lin CH, Lee JJ, Liu CH. Functional assessment of expiratory flow pattern in feline lower airway disease. *J Feline Med Surg*. 2014; 16(8):616–22. <https://doi.org/10.1177/1098612X13515461> PMID: 24327372.
40. García-Guasch L, Caro-Vadillo A, Laporta M, J M, Montoya-Alonso JA. Barometric whole-body plethysmography reference values in different age-range cats with natural bronchial disease. 18th European College of Veterinary Internal Medicine—Companion Animals Congress; Ghent, Belgium 2008.
41. Hirt RA, Galler A, Shibly S, Bilek A. Airway hyperresponsiveness to adenosine 5'-monophosphate in feline chronic inflammatory lower airway disease. *Vet J*. 2011; 187(1):54–9. Epub 2009/11/17. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2009.10.007> PMID: 19910226.
42. Lim R, Zavou MJ, Milton PL, Chan ST, Tan JL, Dickinson H, et al. Measuring respiratory function in mice using unrestrained whole-body plethysmography. *J Vis Exp*. 2014;(90):e51755. <https://doi.org/10.3791/51755> PMID: 25146417; PubMed Central PMCID: PMC4827935.
43. Rozanski EA, Hoffman AM. Lung mechanics using plethysmography and spirometry. In: King LG, editor. *Textbook of Respiratory Disease in Dogs and Cats*. St. Louis: Elsevier; 2004. p. 175–81.
44. Drorbaug JE, Fenn WO. A barometric method for measuring ventilation in newborn infants. *Pediatrics*. 1955; 16(1):81–7. PMID: 14394741
45. Balakrishnan A, Tong CW. Clinical application of pulmonary function testing in small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2020; 50(2):273–94. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2019.10.004> PMID: 31858992.
46. Rozanski EA, Hoffman AM. Pulmonary function testing in small animals. *Clin Tech Small Anim Pract*. 1999; 14(4):237–41. [https://doi.org/10.1016/S1096-2867\(99\)80017-6](https://doi.org/10.1016/S1096-2867(99)80017-6) PMID: 10652842.
47. Tepper JS, Costa DL. Methods, Measurements, and Interpretation of Animal Lung Function in Health and Disease. *Comparative biology of the normal lung*. 2015:305–51. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-404577-4.00017-5>
48. Kirschvink N. Barometric whole body plethysmography and enhanced pause (PENH): How relevant are they? *Vet J*. 2008; 176(2):125–6. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2007.07.020> PMID: 17822932
49. Stursberg U. *Felines Asthma und chronische Bronchitis: Untersuchungen zu Anamnese, Allergiediagnostik und Therapie mit Propentofyllin [dissertation]*. München: Ludwig-Maximilians-Universität; 2010. German.
50. Schulz BS, Richter P, Weber K, Mueller RS, Wess G, Zenker I, et al. Detection of feline *Mycoplasma* species in cats with feline asthma and chronic bronchitis. *J Feline Med Surg*. 2014; 16(12):943–9. <https://doi.org/10.1177/1098612X14524969> PMID: 24574148.
51. Grotheer M, Hirschberger J, Hartmann K, Castelletti N, Schulz B. Comparison of signalment, clinical, laboratory and radiographic parameters in cats with feline asthma and chronic bronchitis. *J Feline Med Surg*. 2020; 22(7):649–55. <https://doi.org/10.1177/1098612X19872428> PMID: 31483195.
52. Reinero CR, Decile KC, Byerly JR, Berghaus RD, Walby WE, Berghaus LJ, et al. Effects of drug treatment on inflammation and hyperreactivity of airways and on immune variables in cats with experimentally induced asthma. *Am J Vet Res*. 2005; 66(7):1121–7. <https://doi.org/10.2460/ajvr.2005.66.1121> PMID: 16111148.
53. Verschoor-Kirss M, Rozanski EA, Sharp CR, Oura TJ, Egan A, Bain P, et al. Treatment of naturally occurring asthma with inhaled fluticasone or oral prednisolone: A randomized pilot trial. *Can J Vet Res*. 2021; 85(1):61–7. PMID: 33390654; PubMed Central PMCID: PMC7747657.
54. Kirschvink N, Leemans J, Delvaux F, Snaps F, Marlin D, Sparkes A, et al. Non-invasive assessment of growth, gender and time of day related changes of respiratory pattern in healthy cats by use of barometric whole body plethysmography. *Vet J*. 2006; 172(3):446–54. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2005.05.010> PMID: 16051506
55. Hoffman AM, Dhupa N, Cimetti L. Airway reactivity measured by barometric whole-body plethysmography in healthy cats. *Am J Vet Res*. 1999; 60(12):1487–92. PMID: 10622156.
56. Hirt RA, Leinker S, Mosing M, Wiederstein I. Comparison of barometric whole body plethysmography and its derived parameter enhanced pause (PENH) with conventional respiratory mechanics in healthy beagle dogs. *Vet J*. 2008; 176(2):232–9. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2007.05.025> PMID: 17644375
57. Kirschvink N, Leemans J, Delvaux F, Snaps F, Clercx C, Gustin P. Non-invasive assessment of airway responsiveness in healthy and allergen-sensitised cats by use of barometric whole body plethysmography. *Vet J*. 2007; 173(2):343–52. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2005.10.007> PMID: 16359894
58. Leemans J, Kirschvink N, Clercx C, Snaps F, Gustin P. Effect of short-term oral and inhaled corticosteroids on airway inflammation and responsiveness in a feline acute asthma model. *Vet J*. 2012; 192(1):41–8. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2011.01.020> PMID: 21354836.
59. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161(1):309–29.

60. Hirt RA, Vondrakova K, de Arespacochaga AG, Gütl A, van den Hoven R. Effects of cadmium chloride inhalation on airflow limitation to histamine, carbachol and adenosine 5'-monophosphate assessed by barometric whole body plethysmography in healthy dogs. *Vet J.* 2007; 173(1):62–72. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2005.09.016> PMID: 16314130
61. Hirt RA, Dederichs D, Boehler A, Hoffman AM. Relationship of age, sex, body weight, and hematologic and respiratory variables with airway reactivity in adult cats. *Am J Vet Res.* 2003; 64(1):26–31. <https://doi.org/10.2460/ajvr.2003.64.26> PMID: 12518874.
62. Kirschvink N, Leemans J, Delvaux F, Snaps F, Clercx C, Gustin P. Bronchodilators in bronchoscopy-induced airflow limitation in allergen-sensitized cats. *J Vet Intern Med.* 2005; 19(2):161–7. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2005\)19<161:bibali>2.0.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2005)19<161:bibali>2.0.co;2) PMID: 15822559
63. García-Guasch L, Caro-Vadillo A, Manubens-Grau J, Carretón E, Morchón R, Simón F, et al. Evaluation of pulmonary function variables by using plethysmography in cats with respiratory disease associated to *Dirofilaria immitis*. *Veterinary Parasitology.* 2012; 187(1):254–8. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2011.12.013> PMID: 22230027
64. Kirschvink N, Leemans J, Delvaux F, Snaps F, Clercx C, Gustin P. Functional, inflammatory and morphological characterisation of a cat model of allergic airway inflammation. *Vet J.* 2007; 174(3):541–53. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2006.11.004> PMID: 17306576.
65. Peták F, Habre W, Donati YR, Hantos Z, Barazzone-Argiroffo C. Hyperoxia-induced changes in mouse lung mechanics: forced oscillations vs. barometric plethysmography. *J Appl Physiol.* 2001; 90(6):2221–30. <https://doi.org/10.1152/jappl.2001.90.6.2221> PMID: 11356786.
66. Bates J, Irvin C, Brusasco V, Drazen J, Fredberg J, Loring S, et al. The use and misuse of Penh in animal models of lung disease. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2004; 31(3):373–4. <https://doi.org/10.1165/ajrcmb.31.3.1> PMID: 15317683.
67. Lomask M. Further exploration of the Penh parameter. *Experimental and Toxicologic Pathology.* 2006; 57:13–20. <https://doi.org/10.1016/j.etp.2006.02.014> PMID: 16638630
68. van den Hoven R. A jack-in-the-box of respiratory research: Is the technique of barometric whole body plethysmography a disappointing surprise? *Vet J.* 2007; 173(2):250–1. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2006.02.004> PMID: 16697670
69. Lundblad LK, Irvin CG, Adler A, Bates JH. A reevaluation of the validity of unrestrained plethysmography in mice. *J Appl Physiol.* 2002; 93(4):1198–207. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00080.2002> PMID: 12235015.
70. Bernaerts F, Talavera J, Leemans J, Hamaide A, Claeys S, Kirschvink N, et al. Description of original endoscopic findings and respiratory functional assessment using barometric whole-body plethysmography in dogs suffering from brachycephalic airway obstruction syndrome. *Vet J.* 2010; 183(1):95–102. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2008.09.009> PMID: 18952471.
71. Leemans J, Kirschvink N, Bernaerts F, Clercx C, Snaps F, Billen F, et al. Salmeterol or doxycycline do not inhibit acute bronchospasm and airway inflammation in cats with experimentally-induced asthma. *Vet J.* 2012; 192(1):49–56. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2011.11.001> PMID: 22136877
72. García-Guasch L, Caro-Vadillo A, Manubens-Grau J, Carretón E, Camacho AA, Montoya-Alonso JA. Pulmonary function in obese vs non-obese cats. *J Feline Med Surg.* 2015; 17(6):494–9. <https://doi.org/10.1177/1098612X14548786> PMID: 25209968.
73. Enhornig G, van Schaik S, Lundgren C, Vargas I. Whole-body plethysmography, does it measure tidal volume of small animals? *Can J Physiol Pharmacol.* 1998; 76(10–11):945–51. Epub 1999/04/01. <https://doi.org/10.1139/cjpp-76-10-11-945> PMID: 10100875.
74. Quimby JM, Smith ML, Lunn KF. Evaluation of the Effects of Hospital Visit Stress on Physiologic Parameters in the Cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery.* 2011; 13(10):733–7. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2011.07.003> PMID: 21839664.

Supporting Information

S1 Table. Therapeutic agents administered for each individual cat between study time points.

Cat number	Day 0 – Day 14	Day 14 – Day 60
1	No therapy	Fluticasone propionate 250 µg
2	Terbutaline + Prednisolone	Partly Prednisolone in tapering + Fluticasone propionate 250 µg
3	One-time Dexamethasone + Terbutaline + Prednisolone	Fluticasone propionate 250 µg
4	Terbutaline + Prednisolone + Fluticasone propionate 250 µg	Fluticasone propionate 250 µg
5	Prednisolone + Budesonide 200 µg	Partly Prednisolone in tapering + Budesonide 200 µg
6	Prednisolone + Fluticasone propionate 250 µg	Fluticasone propionate 250 µg
7	Prednisolone	Fluticasone propionate 250 µg
8	Prednisolone	Fluticasone propionate 250 µg
9	Prednisolone + Fluticasone propionate 250 µg	Fluticasone propionate 250 µg
10	Prednisolone	Fluticasone propionate 250 µg
11	Prednisolone	Partly Prednisolone in tapering + Fluticasone propionate 250 µg
12	Terbutaline + Prednisolone	Fluticasone propionate 250 µg
13	Terbutaline + Prednisolone + Fluticasone propionate 250 µg	Fluticasone propionate 250 µg
14	Terbutaline + Prednisolone	Fluticasone propionate 250 µg
15	Terbutaline + Fluticasone propionate 250 µg	Fluticasone propionate 250 µg
16	Prednisolone	Partly Prednisolone in tapering + Fluticasone propionate 250 µg
17	Terbutaline + Prednisolone	Fluticasone propionate 250 µg
18	Terbutaline + Prednisolone + Fluticasone propionate 250 µg	Fluticasone propionate 250 µg
19	Prednisolone	Fluticasone propionate 250 µg
20	Prednisolone	Fluticasone propionate 250 µg
21	Terbutaline	Salmeterol and fluticasone propionate 25 µg/125 µg
22	One-time Dexamethason + Prednisolone	Partly Prednisolone in tapering + Fluticasone propionate 250 µg
23	Cyclosporine + Fluticasone propionate 125 µg	Cyclosporine + Fluticasone propionate 125 µg
24	One-time Dexamethasone + Prednisolone	Fluticasone propionate 250 µg
25	No therapy	Prednisolone

IV. PUBLIKATION 3: ORIGINAL-PUBLIKATION ZUR STUDIE 2

Correlation of clinical and radiographic variables in cats with lower airway disease

Hannah Gareis¹

Lina Hörner-Schmid¹

Yury Zablotski¹

Jelena Palić²

Silke Hecht³

Bianka Schulz¹

¹ Clinic of Small Animal Medicine, Ludwig Maximilian University of Munich, Munich, Germany

² Division of IDEXX Laboratories, Vet Med Labor GmbH, Kornwestheim, Germany

³ University of Tennessee, College of Veterinary Medicine, Knoxville, Tennessee, USA

Journal of Veterinary Internal Medicine, veröffentlicht

Abdruck mit Genehmigung der John Wiley & Sons, Inc

J Vet Intern Med. 2023; 1-10. <https://doi.org/10.1111/jvim.16874>

Received: 3 February 2023 | Accepted: 8 September 2023

DOI: 10.1111/jvim.16874

STANDARD ARTICLE

Journal of Veterinary Internal Medicine



Open Access

Correlation of clinical and radiographic variables in cats with lower airway disease

Hannah Gareis¹ | Lina Hörner-Schmid¹ | Yury Zablotki¹ | Jelena Palic² | Silke Hecht³ | Bianka Schulz¹

¹Clinic of Small Animal Medicine, Ludwig Maximilian University of Munich, Munich, Germany

²Division of IDEXX Laboratories, Vet Med Labor GmbH, Kornwestheim, Germany

³College of Veterinary Medicine, University of Tennessee, Knoxville, Tennessee, USA

Correspondence

Hannah Gareis, Clinic of Small Animal Medicine, Ludwig Maximilian University of Munich, Veterinaerstrasse 13, 80539 Munich, Germany.
Email: h.gareis@medizinische-kleintierklinik.de

Abstract

Background: Feline lower airway disease (FLAD) is frequently associated with radiographic abnormalities.

Objectives: To evaluate whether radiographic changes in cats with naturally occurring FLAD improve with treatment and if radiographic changes correlate with clinical signs.

Animals: Twenty-four client-owned cats newly diagnosed with FLAD, based on medical history, typical clinical signs, radiographic findings, and examination of bronchoalveolar lavage fluid, were included in the prospective study.

Methods: At 2 examination time points (days 0 and 60), an owner questionnaire, clinical examination, and thoracic radiography were carried out. Information from the questionnaire and clinical examination were evaluated on the basis of a 12-point clinical score. Radiographs were assessed using a 10-point radiographic score. Individual treatment was given to all cats over the study period, based on severity of the disease and compliance of the cat. Clinical and radiographic scores were compared statistically for both examination time points and evaluated for correlation.

Results: All cats showed radiographic abnormalities at initial presentation. In addition to significant improvement in clinical variables, the total radiographic score improved significantly ($P = .01$) during the study period, with significant improvement in the severity of bronchial ($P = .01$) and interstitial lung pattern ($P = .04$). Improvement of the clinical and radiographic score was not correlated.

Conclusion and Clinical Importance: In addition to clinical signs, repeated radiographic examination can be used as a diagnostic tool to evaluate treatment response in cats with FLAD.

KEYWORDS

bronchoalveolar lavage, chronic bronchial disease, chronic bronchitis, feline asthma, radiography

1 | INTRODUCTION

Feline asthma (FA) and feline chronic bronchitis (CB) are collectively known as feline lower airway disease (FLAD) and cause clinical signs, ranging from chronic cough and expiratory wheeze to episodes of

Abbreviations: BAL, bronchoalveolar lavage; BALF, bronchoalveolar lavage fluid; CB, chronic bronchitis; FA, feline asthma; FLAD, feline lower airway disease; IQR, interquartile range; LMU, Ludwig Maximilian University.

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

© 2023 The Authors. *Journal of Veterinary Internal Medicine* published by Wiley Periodicals LLC on behalf of American College of Veterinary Internal Medicine.

respiratory distress.^{1,2} The consequences of chronic airway inflammation in FLAD are epithelial edema associated with infiltration of inflammatory cells, hypersecretion of the goblet cells, and hypertrophy of the mucosa and submucosal glands and, additionally in FA, bronchoconstriction caused by hyperreactivity of bronchial smooth muscle.³⁻⁵ In the long term, without control of inflammation, irreversible pathological remodeling processes occur in the airways, also known as airway remodeling.^{3,5,6} These changes result in airway obstruction, which leads to clinicopathological findings of FLAD.^{3,7} The most common radiographic finding described in cats with FLAD is an enhanced bronchial pattern caused by thickening of the bronchial walls and increased mucus accumulation in small airways.^{3,5-9} In addition, interstitial or alveolar patterns, hyperinflation of the lung field, and lobar atelectasis also have been described in affected cats.^{1,7,9-11} Radiographic signs suggestive of pulmonary hyperinflation include increased lung transparency and caudal flattening of the diaphragm.^{3,5,6,8,10} The right middle lung lobe is most commonly affected by atelectasis as a consequence of mucus accumulation because of its dorsoventral orientation within the bronchial tree, and exposure to the effects of gravity.^{1,3}

Standard treatment of cats with FLAD consists of glucocorticoids, sometimes with the addition of bronchodilators. The aim of treatment is to suppress airway inflammation and thereby eliminate the clinicopathological findings.^{3,5,6,12-14} Previous studies that investigated radiographic findings in cats treated for FLAD showed controversial results.^{15,16} One study found improvement of radiographic changes in research cats with mild CB after administration of inhaled fluticasone for 2 weeks.¹⁶ In contrast, a randomized study investigating radiographic findings in 9 cats with naturally occurring FLAD treated with systemic glucocorticoids for 7 days, followed by either inhaled fluticasone or systemic glucocorticoids, showed no improvement in radiographic variables after 8 weeks of treatment in either group.¹⁵

Our aim was to investigate whether radiographic variables correlate with clinical signs as assessed using a standardized clinical score in cats with naturally occurring FLAD, and whether radiographic abnormalities improve with individualized treatment. We hypothesized that radiographic variables would improve with appropriate treatment to control the underlying airway inflammation in cats with FLAD, and that radiographic improvement would correlate with clinical signs.

2 | MATERIALS AND METHODS

The prospective observational study was approved by the Ethics Committee of the Centre for Clinical Veterinary Medicine of Ludwig Maximilian University (LMU) of Munich (No. 139-20-07-2018).

2.1 | Inclusion criteria

Client-owned cats presented for diagnostic evaluation at the LMU Clinic for Small Animal Medicine between May 2018 and July 2021,

showing typical clinical signs of FLAD, were considered for inclusion in the study. Enrollment was possible if the pet owner agreed to participate, the cat was stable enough for diagnostic evaluation, and the cat had not received antibiotics within 14 days before presentation. Cats with bacterial growth or positive *Mycoplasma* spp. PCR in bronchoalveolar fluid (BALF) was retrospectively excluded from the study. Patients were enrolled as a part of a previously published substudy.¹⁷

2.2 | Study sample

Twenty-four cats, diagnosed with FLAD on the basis of medical history, clinical signs, and BALF examination findings, were included in the study.

2.3 | Study design

All cats were presented at 2 examination time points (days 0 and 60). During the initial presentation on day 0, the cat's medical history was obtained using a standardized owner questionnaire modified from a prior study,¹⁸ and a thorough clinical examination was performed. Each cat was assigned a previously published 12-point clinical score,¹⁹ based on information derived from the owner questionnaire and clinical examination findings. In cats with access to the outdoors, a Baermann fecal examination was performed to exclude lungworm infection. Radiographs of the thorax were taken of each cat using 2 views and evaluated using a previously published 10-point radiographic score.²⁰ Bronchoalveolar fluid was obtained according to a previously described protocol¹⁷ as a part of the initial assessment on day 0. Bronchoalveolar lavage (BAL) was performed blindly in 23/24 cats and under endoscopy in 1/24 cats, endoscopy being indicated because this cat showed focal alveolar infiltration radiographically. The same board-certified clinical pathologist (JP) performed the cytological examination of all samples. The type of inflammation was classified according to the predominant cell types present: eosinophilic inflammation ($\geq 17\%$ eosinophils, $< 7\%$ neutrophils), neutrophilic inflammation ($\geq 7\%$ neutrophils, $< 17\%$ eosinophils), and mixed inflammation ($\geq 7\%$ neutrophils and $\geq 17\%$ eosinophils).²¹ Aliquots of BALF were sent to the LMU Institute for Infectious Diseases and Zoonoses for aerobic bacteriological culture and to external laboratories for *Mycoplasma* spp. PCR.

2.4 | 12-point clinical score

On both examination days, a total clinical score (0-12) was determined for each cat, using the previously published 12-point clinical score¹⁹ (Table S1). This score included information from the standardized owner questionnaire and the findings of the clinical examination at the corresponding examination time point.

2.5 | 10-point radiographic score

Thoracic radiographs were obtained from each cat on both examination days using 2 views (left lateral and ventrodorsal or dorsoventral) in the inspiratory phase of respiratory cycle, as far as possible and tolerated by the cat. Because radiographic examinations were performed exclusively on unsedated cats, optimal positioning of the patients could not always be achieved. A standard setting for thoracic radiographs of kilovoltage peak (KVp) 65 and milliamperage (mA) 160 was used for all images. All radiographs were taken using a Fujifilm FDR Smart X x-ray unit (FUJIFILM Europe GmbH, Ratingen, Germany), and stored and visualized using specialized software (VetPACS-Viewer 7.1., Softneta UAB, Kaunas, Lithuania). All radiographs were randomized and reviewed at a later time point in Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM) format using a DICOM viewer (RadiAnt DICOM Viewer v2021.1, Medixant, Poznan, Poland) by the same board-certified radiologist (SH), who was blinded to patient signalment, clinical signs, examination findings, examination time point, and treatment. The radiographs were evaluated using a previously published 10-point radiographic score²⁰ (Table S2). Pulmonary hyperinflation was subjectively graded as present or absent based on flattening of the diaphragm, expanded lung fields, hyperlucency of the lungs, increased distance from the caudal margin of the cardiac silhouette to the diaphragm on the lateral projection, and excessive convexity of the thoracic wall, as well as increased distance between the cardiac silhouette and the diaphragm on the ventrodorsal or dorsoventral projection.

2.6 | Treatment

Treatment was selected individually for each study patient according to the severity of the disease and the compliance of the cat. To facilitate recovery after anesthesia, 3/24 cats received a single injection of dexamethasone (0.4 mg/kg IV). Therapeutic agents administered throughout the study period are listed in Table 1. A list of all therapeutic agents for each cat is provided in Table S3. Initially, 20/24 cats were treated with systemic glucocorticoids (prednisolone, 0.5-1.6 mg/kg q24h PO) followed by, or in addition to, inhaled

TABLE 1 Therapeutic agents administered over the study period.

Therapeutic agents	Number of cats
Initially prednisolone, followed by fluticasone propionate	11/24
Initially prednisolone + terbutaline, followed by fluticasone propionate	8/24
Initially prednisolone, followed by budesonide	1/24
Cyclosporine + fluticasone propionate	1/24
Initially terbutaline, followed by fluticasone propionate	1/24
Terbutaline + salmeterol and fluticasone propionate	1/24
Fluticasone propionate only	1/24

glucocorticoids. One cat was treated systemically with cyclosporine (Sporimune, 5 mg/kg q24h PO) in direct combination with inhaled glucocorticoids. Three cats received inhalative glucocorticoids only (fluticasone propionate, 250 µg 1 puff q12h or salmeterol and fluticasone propionate 25 µg/125 µg, 1 puff, q12h). A bronchodilator (terbutaline, 0.05-0.1 mg/kg q8h PO) was administered in 10/24 cats initially.

The duration of the initial treatment was based on the clinical response and the duration of time it took for the cat to become accustomed to inhalation treatment. During the study period, inhalation treatment was started in all 24 cats. Inhalation was carried out using a spacing chamber and an oronasal mask (Aerokat, Trudell Medical International). The aerosols used were fluticasone propionate 125 µg 1 puff q12h in 1/24 cats, fluticasone propionate 250 µg 1 puff q12h in 21/24 cats, budesonide 200 µg 1 puff q12h in 1/24 cats, and salmeterol and fluticasone propionate 25 µg/125 µg 1 puff q12h in 1/24 cats. The dosage of the respective inhalant drug was maintained throughout the entire study period. At the same time, PO bronchodilators were discontinued and systemic glucocorticoids were gradually tapered and discontinued, because long-term treatment with inhaled glucocorticoids alone was the aim in all study cats, leaving only 1 cat on additional PO glucocorticoid treatment (prednisolone, 0.2 mg/kg q24-48 h PO) and 1 cat on additional PO cyclosporine (Sporimune, 5 mg/kg q24h PO) between days 45 and day 60.

2.7 | Follow-up examination

On day 60, all cats were re-presented to obtain a 12-point clinical score and a 10-point radiographic score on the basis of the findings from the owner questionnaire, clinical examination, and thoracic radiographs under treatment.

2.8 | Statistical analysis

The statistics software SPSS version 28.0.1.0 was used for data analysis. To test for parametric distribution, the Shapiro-Wilk test was applied. Data was presented as mean ± SD for normally distributed data or median and interquartile range (IQR) for non-normally distributed data. The Wilcoxon signed-rank test was used because data was non-normally distributed to compare the 12-point clinical score and the 10-point radiographic score at both time points. Effect size of the Wilcoxon signed-rank test as rank biserial (*r_{rb}*) with 95% confidence interval (*CI*_{95%}) was calculated between days 0 and 60. Effect size was considered tiny (*r_{rb}* < .05), very low (*r_{rb}* = .05-.10), low (*r_{rb}* = .10-.20), medium (*r_{rb}* = .20-.30), large (*r_{rb}* = .30-.40), and very large (*r_{rb}* > .40). Comparison of the changes between the 2 examination time points of the radiographic score of the 3 inflammation subtypes was assessed by Kruskal-Wallis test because data was non-normally distributed. Subsequently, P-values were corrected using the Bonferroni method for multiple comparisons.

Correlations were analyzed using Kendall rank correlation coefficient *r*. Correlations were considered very weak (*r* = .00-.19), weak

($r = .20-.39$), moderately strong ($r = .40-.59$), strong ($r = .60-.79$) and very strong ($r = .80-1.0$). In addition, the coefficient of determination r^2 considered very weak ($r^2 = .00-.20$), weak ($r^2 = .20-.40$), moderate ($r^2 = .40-.60$), strong ($r^2 = .60-.80$), and very strong ($r^2 > .80$).

For all tests, the significance level was set at $P < .05$.

3 | RESULTS

3.1 | Study sample

Forty-five cats were considered suitable candidates for the study (Figure 1). Because of ≥ 1 of the following, 21 cats were not included in the study: upper respiratory tract disease ($n = 4$), positive *Mycoplasma* spp. PCR ($n = 8$) or positive bacteriological culture ($n = 4$) of the BALF, normal BALF cytology ($n = 2$), missed follow-up appointment ($n = 5$), and lack of radiographs on day 60 ($n = 1$).

The study sample consisted of 24 cats with a mean age of 4 ± 3 years (range, 1-13 years) and a mean body weight of 4.8 ± 1.4 kg (range, 2.8-8.3 kg) on initial presentation. There were 14 females (13 spayed, 1 intact) and 10 males (8 neutered, 2 intact). Breeds included European Shorthair ($n = 8$), Abyssinian ($n = 2$), Ragdoll ($n = 2$), Siamese ($n = 1$), British Shorthair ($n = 1$), Bengal ($n = 1$), Siberian Forest ($n = 1$), Turkish Van ($n = 1$), Maine Coon ($n = 1$), and mixed-breed cats ($n = 6$).

3.2 | Bronchoalveolar lavage fluid

The median total cell count in the BALF of all the cats was 2705 cells/ μL (IQR, 1213-3275 cells/ μL). The median cytological cell differentiation of the BALF was 46% eosinophils (IQR, 20%-58%), 13% neutrophils (IQR, 7%-43%), 33% macrophages (IQR, 17%-60%), and 0% lymphocytes (IQR, 0%-0%). Based on previously published classification,²¹ 6 cats were diagnosed with eosinophilic inflammation, 2 cats with neutrophilic inflammation, and 16 cats with mixed inflammation.

3.3 | 12-point clinical score

The cats were part of a larger study and results of the 12-point clinical score in a larger number of cats have been published previously.¹⁷ A comparison of the 12-point clinical score on days 0 and 60 showed significant improvement in the total clinical score (5.5 [IQR, 4.4-7] vs 1.5 [IQR, 0-2.6]; $rrb = 1.0$; $CI_{95\%}$ [1.0, 1.0]; $P < .001$), coughing frequency (4 [IQR, 1.4-5] vs 0.5 [IQR, 0-2]; $rrb = .97$; $CI_{95\%}$ [.92, .99]; $P < .001$), frequency of respiratory distress (1 [IQR, 0-2] vs 0 [IQR, 0-0]; $rrb = 1.0$; $CI_{95\%}$ [1.0, 1.0]; $P = .002$), auscultation findings (1 [IQR, 0.9-1] vs 0 [IQR, 0-1]; $rrb = .81$; $CI_{95\%}$ [.55, .93]; $P = .003$), and general condition and appetite (0 [IQR, 0-1] vs 0 [IQR, 0-0]; $rrb = 1.0$; $CI_{95\%}$ [1.0, 1.0]; $P = .02$).

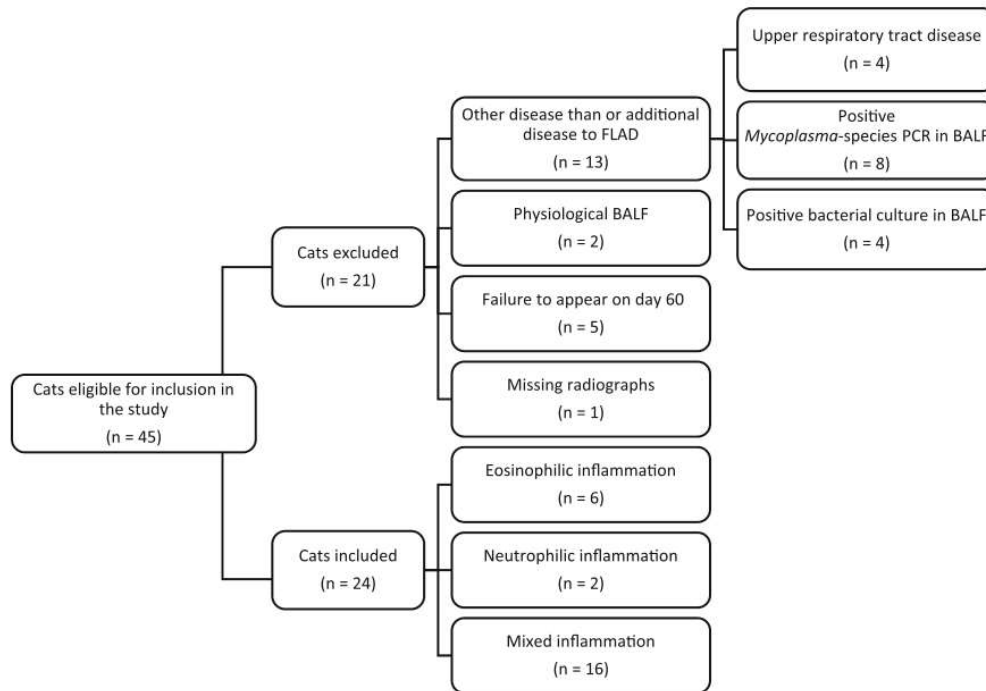


FIGURE 1 Flowchart for selection and grouping of study participants.

3.4 | 10-point radiographic score

All 24 cats showed a bronchial pattern on day 0, which was classified as mild ($n = 14$; 58.3%), moderate ($n = 6$; 25.0%) or severe ($n = 4$; 16.7%). Of these, 19/24 (79.2%) showed a bronchointerstitial pattern, with the degree of the interstitial component varying between mild ($n = 9$; 47.4%), moderate ($n = 8$; 42.1%), and severe ($n = 2$; 10.5%).

One cat (4.2%) had a focal alveolar infiltrate in the caudodorsal region of the lung on day 0 (Figure 2). For this reason, bronchoscopy was performed in this cat during initial evaluation, and in addition to BALF, 2 mucosal biopsy samples were taken in the area of the bifurcation for further investigation. Histopathological examination showed granulocytic inflammation and no evidence of infectious agents or neoplasia, BALF cytology also disclosed moderate eosinophilic and neutrophilic inflammation.

On day 0, 10/24 (41.7%) cats had radiographic evidence of pulmonary hyperinflation. One cat (4.2%) had atelectasis of the right middle lung lobe and an equivocal caudodorsal pulmonary nodule.

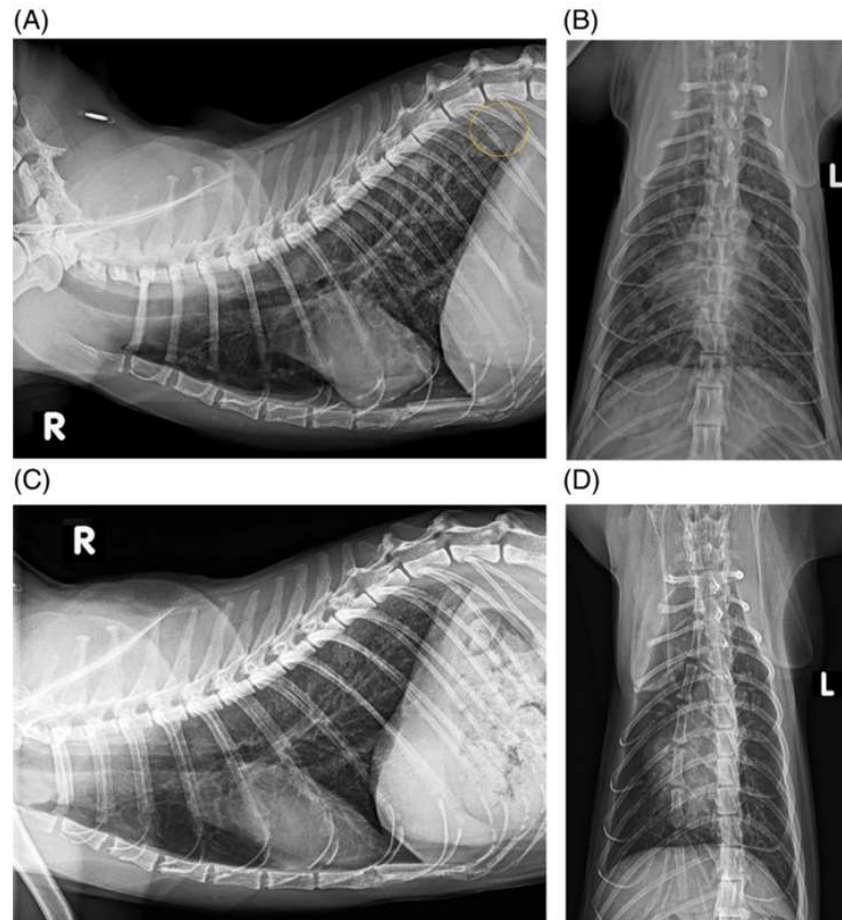
An investigation into whether the radiographic variables differed among cats with the 3 different subtypes of inflammation at both

examination time points showed no significant differences among the 3 subgroups (Tables S4 and S5).

The results of the 10-point radiographic score are presented in Figure 3 and Table 2. The total radiographic score showed significant improvement when comparing the findings of day 0 and day 60 ($r_{rb} = .75$; $CI_{95\%} [.48, .89]$; $P = .01$). With treatment, 19/24 (79.2%) cats continued to show a bronchial pattern on day 60, being mild ($n = 10$; 52.6%), moderate ($n = 8$; 42.1%), or severe ($n = 1$; 5.3%). The severity of the bronchial pattern improved significantly ($r_{rb} = .82$; $CI_{95\%} [.60, .92]$; $P = .01$). Of these cats, 14/19 (73.7%) continued to have a mixed bronchointerstitial pattern. The interstitial component was classified as mild ($n = 7$; 50.0%), moderate ($n = 6$; 42.3%), or severe ($n = 1$; 7.1%), showing significant improvement over the study period ($r_{rb} = .71$; $CI_{95\%} [.36, .88]$; $P = .04$).

On day 60, 1 cat (4.2%) had a focal alveolar infiltrate in the ventral aspect of the left caudal lung lobe that had not been present on day 0. The alveolar infiltrate seen in the caudodorsal lung fields in 1 cat on day 0 was no longer visible on follow-up radiographs (Figure 2). Seven of the original 10 cats continued to show signs of pulmonary hyperinflation, whereas atelectasis was not noted in any of the radiographs.

FIGURE 2 Lateral (A, C) and ventrodorsal (B, D) thoracic radiographs of a cat, demonstrating improvement in radiographic abnormalities. (A, B) Radiographs at presentation (day 0) show a marked generalized bronchial and unstructured interstitial pattern with a focal caudal dorsal alveolar infiltrate (circle) and pulmonary hyperinflation. The total radiographic score was 8. (C, D) On recheck radiographs (day 60), the bronchial and unstructured interstitial pattern are decreased in severity and is now considered moderate. The focal alveolar pattern is no longer visible. Pulmonary hyperinflation persists. The total radiographic score was 5. During the radiographic examination, the cat was unседated, which did not always allow for optimal positioning.



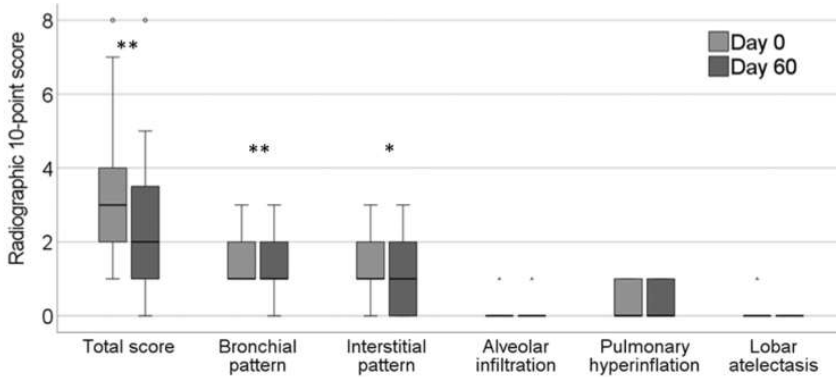


FIGURE 3 Radiographic 10-point score. The line inside the boxes demonstrates the median total radiographic score of all the cats included, while the upper and lower boxes show the IQR. The upper and lower whiskers represent the minimum and maximum values. The dots show outliers. Large black asterisks show statistical significance: ****P*-value <.001; ***P*-value <.01; **P*-value <.05.

TABLE 2 Median with IQR of the radiographic 10-point score at both examination time points.

Radiographic 10-point score	Day 0	Day 60	<i>P</i> value
Total radiographic score	3 (2-4)	2 (1-3.3)	.01
Bronchial pattern	1 (1-2)	1 (1-2)	.01
Interstitial pattern	1 (1-2)	1 (0-2)	.04
Alveolar infiltration	0 (0-0)	0 (0-0)	1.0
Pulmonary hyperinflation	0 (0-1)	0 (0-1)	.18
Lobar atelectasis	0 (0-0)	0 (0-0)	.32

Note: Bold values indicate *P*-value <.05.

Atelectasis seen in 1 cat on day 0 had resolved on follow-up radiographs. A pulmonary nodule suspected in the same cat was no longer visible.

No significant difference was found in the extent of improvement of the radiographic variables over the study period among the 3 subgroups of inflammation (Table S6).

3.5 | Correlation between BALF cytology and clinical and radiographic variables on day 0

Correlations between BALF findings and clinical and radiographic variables on day 0 are shown in Tables 3 and 4. A moderate correlation of the percentage of neutrophilic granulocytes in the BALF with total clinical score ($r = .45$; $r^2 = .20$; $P = .004$) and abnormal auscultation findings ($r = .47$; $r^2 = .22$; $P = .004$) was detected. No significant relationship could be found between neutrophilic granulocytes and total radiographic score ($r = .25$; $r^2 = .06$; $P = .12$). A weak correlation was detected between the percentage of neutrophils and the severity of the bronchial score ($r = .37$; $r^2 = .14$; $P = .03$). The number of eosinophilic granulocytes in BALF neither correlated with the total clinical score ($r = -.21$; $r^2 = .04$; $P = .17$) nor with the total radiographic score ($r = .04$; $r^2 = .00$; $P = .8$).

The number of macrophages in BALF showed a weak negative correlation with coughing frequency ($r = -.38$; $r^2 = .14$; $P = .02$) and the bronchial score ($r = -.38$; $r^2 = .14$; $P = .02$). Total cell count in

BALF showed a weak correlation with the detection of pulmonary hyperinflation on radiography ($r = .36$; $r^2 = .13$; $P = .04$).

3.6 | Correlation of clinical and radiographic variables

Correlations of the changes in clinical and radiographic variables between the 2 examination time points are presented in Table 5. No significant correlation was found between changes in the 12-point clinical score and the 10-point radiographic score.

4 | DISCUSSION

The purpose of our study was to evaluate whether radiographic variables in cats with naturally-occurring FLAD improve with individual treatment and correlate with clinical signs. The data provides evidence of significant improvement in radiographic abnormalities with anti-inflammatory treatment. However, no clinically relevant correlation with clinical improvement could be shown.

Before treatment on day 0, all cats had abnormalities on radiographic examination in addition to clinical signs. All cats had bronchial or bronchointerstitial lung patterns on radiographic examination on day 0, matching results of previous studies.^{9,10,22,23} Accordingly, in the published literature, 9% to 94% of cats with FLAD showed radiographic changes.^{9,22} In contrast, other authors have reported 17% to 23% of cats with FLAD as having unremarkable thoracic radiographs.^{10,24}

Alveolar infiltrates were only documented in 1 cat at each examination time point, which corresponds to a previous study in which alveolar infiltration was reported rarely.¹⁰ In contrast, another investigation showed alveolar patterns in 44% of cats with lower airway disease.²⁵ Cats responding to antibiotics were included in that study, and concurrent bacterial respiratory tract disease resulting in alveolar patterns could not be excluded.

On day 0, lung hyperinflation was detected in 41.7% cats, with a more frequent occurrence compared with previous reports.^{10,24,25}

TABLE 3 Correlation between the BALF cytology findings and the clinical 12-point score on day 0.

BALF cytology	Clinical 12-point score				
	Total clinical score	Coughing frequency	Respiratory distress	Auscultation score	General condition/appetite
Total cell count (cells/ μ L)	$r = -.02$ $r^2 = .00$	$r = .012$ $r^2 = .00$	$r = .02$ $r^2 = .00$	$r = -.11$ $r^2 = .01$	$r = -.21$ $r^2 = .04$
Eosinophils (%)	$r = -.21$ $r^2 = .04$	$r = .08$ $r^2 = .01$	$r = -.21$ $r^2 = .04$	$r = -.32$ $r^2 = .10$	$r = -.28$ $r^2 = .08$
Neutrophils (%)	$r = .45$ $r^2 = .20$	$r = .22$ $r^2 = .05$	$r = .09$ $r^2 = .01$	$r = .47$ $r^2 = .22$	$r = .17$ $r^2 = .03$
Macrophages (%)	$r = -.17$ $r^2 = .03$	$r = -.38$ $r^2 = .14$	$r = .18$ $r^2 = .03$	$r = -.11$ $r^2 = .01$	$r = .19$ $r^2 = .04$
Lymphocytes (%)	$r = .09$ $r^2 = .01$	$r = -.09$ $r^2 = .01$	$r = -.03$ $r^2 = .00$	$r = .09$ $r^2 = .01$	$r = .32$ $r^2 = .10$

Note: Bold values indicate P -value $< .05$.

TABLE 4 Correlation between the BALF cytology findings and the radiographic 10-point score on day 0.

BALF cytology	Radiographic 10-point score					
	Total radiographic score	Bronchial pattern	Interstitial pattern	Alveolar infiltration	Pulmonary hyperinflation	Lobar atelectasis
Total cell count (cells/ μ L)	$r = .10$ $r^2 = .01$	$r = .38$ $r^2 = .14$	$r = .05$ $r^2 = .00$	$r = .26$ $r^2 = .07$	$r = .36$ $r^2 = .13$	$r = .01$ $r^2 = .00$
Eosinophils (%)	$r = -.04$ $r^2 = .00$	$r = .05$ $r^2 = .00$	$r = -.13$ $r^2 = .02$	$r = .04$ $r^2 = .00$	$r = .12$ $r^2 = .01$	$r = -.04$ $r^2 = .00$
Neutrophils (%)	$r = .25$ $r^2 = .06$	$r = .37$ $r^2 = .14$	$r = .20$ $r^2 = .04$	$r = .17$ $r^2 = .03$	$r = .06$ $r^2 = .00$	$r = .14$ $r^2 = .02$
Macrophages (%)	$r = -.29$ $r^2 = .08$	$r = -.38$ $r^2 = .14$	$r = -.18$ $r^2 = .03$	$r = -.24$ $r^2 = .06$	$r = -.27$ $r^2 = .07$	$r = -.14$ $r^2 = .02$
Lymphocytes (%)	$r = .09$ $r^2 = .01$	$r = -.01$ $r^2 = .01$	$r = .15$ $r^2 = .02$	$r = -.08$ $r^2 = .01$	$r = -.07$ $r^2 = .01$	$r = -.08$ $r^2 = .01$

Note: Bold values indicate P -value $< .05$.

TABLE 5 Correlation between the changes in the clinical 12-point score and the radiographic 10-point score between the two examination time points.

Changes in clinical 12-point score	Changes in radiographic 10-point score					
	Total radiographic score	Bronchial pattern	Interstitial pattern	Alveolar infiltration	Pulmonary hyperinflation	Lobar atelectasis
Total clinical score	$r = .24$ $r^2 = .06$	$r = .12$ $r^2 = .04$	$r = .16$ $r^2 = .03$	$r = .29$ $r^2 = .09$	$r = -.10$ $r^2 = .11$	$r = .28$ $r^2 = .08$
Coughing frequency	$r = .35$ $r^2 = .12$	$r = .03$ $r^2 = .00$	$r = .02$ $r^2 = .00$	$r = .26$ $r^2 = .07$	$r = -.24$ $r^2 = .06$	$r = .15$ $r^2 = .02$
Respiratory distress	$r = .10$ $r^2 = .01$	$r = .05$ $r^2 = .00$	$r = .07$ $r^2 = .01$	$r = .12$ $r^2 = .01$	$r = .06$ $r^2 = .00$	$r = .08$ $r^2 = .01$
Auscultation score	$r = .21$ $r^2 = .04$	$r = .02$ $r^2 = .00$	$r = .15$ $r^2 = .02$	$r = .00$ $r^2 = .00$	$r = .17$ $r^2 = .03$	$r = .32$ $r^2 = .10$
General condition/appetite	$r = .27$ $r^2 = .07$	$r = .30$ $r^2 = .09$	$r = .25$ $r^2 = .06$	$r = .00$ $r^2 = .00$	$r = .04$ $r^2 = .00$	$r = -.12$ $r^2 = .01$

Note: All correlations were not statistically significant.

The reason for more frequent hyperinflation, defined as an abnormal increase in lung volume at the end of tidal expiration,²⁶ in our study is unclear. Lower airway obstruction can lead to hyperinflation of the lungs, because the affected cats are unable to fully exhale because of narrowed airways, resulting in air trapping and causing expiratory respiratory distress.^{6,10} Thus, during episodes of respiratory distress, lung hyperinflation may be present, but between these episodes it may remain undetected radiographically.²⁷ Discrepancies among different study results could be explained by differences in clinical stability when the radiographs were taken. Hyperinflation on radiographic imaging may have been more frequently detected, because only cats with obvious current clinical signs (including episodes of respiratory distress) were included in our study, and 70% of cats with radiographic findings of hyperinflation on day 0 showed obvious signs of respiratory distress before enrollment. Another study observed lung hyperinflation in cats with FLAD as the third most common radiographic abnormality,⁷ which is more consistent with our present data. This finding is somewhat subjective, and may be variably identified by different radiologists.

Some authors have reported that approximately 10% of cats with FLAD have atelectasis of the middle right lung lobe on radiographs, because of its dorsoventral orientation within the bronchial tree, which allows mucus to accumulate easily.³ Our study identified this radiographic abnormality in only 1 cat on day 0. However, it was no longer visible during treatment, consistent with results reported in other studies.^{10,25}

Comparing the prevalence of hyperinflation and atelectasis on radiographs among studies is challenging, because these pathological changes often were not reported in prior investigations. Furthermore, a standardized radiographic score would be necessary for direct comparison.

In addition to improvement in clinical variables, the total radiographic score improved significantly during treatment. This finding matches results of a previous investigation of research cats suffering from mild CB, treated with inhaled fluticasone (250 µg; q24h), after 2 weeks of treatment.¹⁶ Besides the total score, our current results show clinically relevant improvement in both bronchial and interstitial lung patterns. In comparison, a previous study¹⁵ did not report any improvement in radiographic variables in 9 cats with FLAD after PO (prednisolone, 5 mg q12h; and decrease after 14 days to prednisolone, 5 mg q24h in 4/9 cats) or combined PO and inhaled (prednisolone, 5 mg q24h PO for 7 days, followed by fluticasone 110 µg q12h in 5/9 cats) glucocorticoid treatment in a preliminary study. Because the follow-up examination during treatment also took place after 8 weeks, it is unclear why the results differed from those of our study. The small study sample and potential differences in disease severity could account for the discrepancy.¹⁵

Our study showed more improvement in the bronchial lung pattern as compared to the interstitial lung pattern. This result may indicate that bronchial changes improve more rapidly with adequate treatment than do interstitial changes. A possible explanation might be that cats with advanced FLAD are more likely to show interstitial lung patterns as a result of extension of the inflammation over the

borders of the bronchial walls into the pulmonary interstitium,²⁸ and therefore require more time to recover. For this hypothesis to be supported, it would be necessary to examine follow-up radiographs after a longer period of treatment.

Although not significant, the number of patients with hyperinflation and atelectasis on radiographic examination decreased over the study period. Because hyperinflation was still radiographically visible in 7/10 originally affected cats on day 60 despite treatment, in some cases treatment was modified on day 60 by adding a bronchodilator. A possible explanation for the fact that some cats continued to show radiographic hyperinflation even with treatment could be discontinuation of the bronchodilator after several weeks, because bronchodilators were administered only initially in most cases. However, because these cats showed further clinical improvement on day 60, with complete absence of respiratory distress in 6/7 cats and existing but marked improvement in respiratory distress episodes in 1/7 cats, it is also possible that radiographic findings lag behind clinical status, and may further improve with prolonged consistent treatment. In addition, ongoing subclinical inflammation could not be ruled out in our study, because a second BALF was not obtained on day 60 because of the risk involved in repeating the procedure under anesthesia in client-owned cats.

Cats with positive *Mycoplasma* spp. PCR on BALF examination were excluded from the study, because the pathogenicity and clinical relevance of these microorganisms in the context of FLAD are not yet clearly understood, and our aim was to investigate a population that was as homogeneous as possible. Whether the absence of *Mycoplasma* ssp. contributed to greater improvement in radiographic findings in our study and whether *Mycoplasma* spp. in the lower airways leads to more severe abnormalities on radiographs cannot be answered within the context of this study and should be further investigated in the future.

A correlation was found between the percentage of neutrophilic granulocytes in BALF and total clinical score, auscultation abnormalities and severity of bronchial lung pattern on day 0. This finding contradicts a previous study that did not show a correlation between clinical or radiological findings and BALF variables.²⁰ In addition, we were able to show a negative correlation between percentage of macrophages in the BALF and coughing frequency and severity of bronchial pattern on radiography, which suggests that a higher coughing frequency and more severe bronchial pattern are associated with lower numbers of macrophages in the BALF. Because macrophages are the predominant cell type in the BALF in healthy cats,⁵ this result is not surprising. Thus, in cats suffering from FLAD with evidence of coughing and bronchial lung pattern on radiographs, lower numbers of macrophages and higher numbers of neutrophils or eosinophils are to be expected in BALF cytology. The total cell count in the BALF correlated only with the prevalence of lung hyperinflation. This observation contradicts the results of a previous study in which total cell count showed a significant correlation with almost all radiographic scores in experimentally-induced bronchial inflammation in cats.²⁹ However, this study included both *Ascaris suum*-sensitized cats, as well as a healthy control group, which limits comparison with the findings of our study.

To investigate the relationship between clinical signs and radiological findings in cats with FLAD, the changes in the 12-point clinical score and the 10-point radiographic score over the study period were analyzed for correlation. No clinically relevant correlation was found between the clinical and radiographic variables, in accordance with results of previous studies.^{24,25} In humans with asthma, a correlation between radiographic abnormalities and clinical signs also could not be proven.³⁰ This result stresses the importance of reconciling radiographic abnormalities with medical history, physical examination and laboratory data at all times. Why the changes in clinical and radiographic variables failed to show a relevant correlation despite improvement in both scores over the study period remains unknown. A possible explanation could be that clinical signs likely respond faster to adequate treatment compared to radiological findings. Seven cats continued to show pulmonary hyperinflation radiographically at the follow-up examination despite substantial clinical improvement, which supports this assumption. Further evaluation of this finding would require more frequent follow-up examinations at shorter time intervals after initiation of treatment, which would be challenging in client-owned cats.

However, radiographic findings did improve as clinical signs improved, suggesting that radiographic examination is a sensitive tool for monitoring treatment response in cats with FLAD. Assessing therapeutic response by radiographic examination makes sense especially for cats where clinical evaluation may be limited (eg, in cats that spend most of the day unattended or outdoors). In addition, it is known that clinical signs can vary in cats with FLAD. Radiographic examination therefore may help assess treatment response and optimization in clinically healthy cats.

The lack of a standardized treatment protocol is a limitation of our study. We deliberately decided against a standardized approach to treatment, because individualized treatment is more responsive to the individual needs of the cats, as well as the owners. This approach mimics the situation in clinical practice, in which an individual approach to each patient is essential. In addition, all radiographs were interpreted by the same radiologist, which may involve a certain degree of subjectivity, and it was not possible to investigate interobserver variability. Furthermore, radiographic imaging during the inspiratory phase of the respiratory cycle is not always possible in cats that are awake, which may have influenced interpretation of the radiographs. Because radiographic examinations were performed exclusively on unsedated awake cats, optimal positioning could not always be guaranteed, which also may have had an impact on the quality of the radiographs. However, this situation reflects the reality in veterinary practice in many countries, in which cats are usually radiographed unsedated.

5 | CONCLUSION

In addition to clinical signs, radiographic abnormalities could be detected in all cats with FLAD at initial presentation. With individualized treatment, both clinical and radiographic variables improved

significantly. However, we failed to show a correlation between the improvement of clinical and radiographic findings. The results indicate that, in addition to clinical signs, repeated radiographic examination can be used to assess treatment response in cats with FLAD. However, differences exist in how clinical and radiographic variables improve in cats with FLAD undergoing treatment.

ACKNOWLEDGMENT

No funding was received for this study. Part of the study was presented orally at the European College of Veterinary Internal Medicine – Companion Animals (ECVIM-CA) 32rd Annual Congress, September 01-03, 2022, Gothenburg, Sweden. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

CONFLICT OF INTEREST DECLARATION

Authors declare no conflict of interest.

OFF-LABEL ANTIMICROBIAL DECLARATION

Authors declare no off-label use of antimicrobials.

INSTITUTIONAL ANIMAL CARE AND USE COMMITTEE (IACUC) OR OTHER APPROVAL DECLARATION

Approved by the Ethics Committee of the Centre for Clinical Veterinary Medicine of Ludwig Maximilian University, Munich (No. 139-20-07-2018) and informed owner consent was obtained for all cats before enrolment.

HUMAN ETHICS APPROVAL DECLARATION

Authors declare human ethics approval was not needed for this study.

ORCID

Hannah Gareis  <https://orcid.org/0000-0002-5740-6023>

REFERENCES

- Reinero CR. Feline asthma. In: Noli C, Foster A, Rosenkrantz W, eds. *Veterinary Allergy*. 1st ed. West Sussex: John Wiley & Sohn; 2014: 239-245.
- Byers CG, Dhupa N. Feline bronchial asthma: pathophysiology and diagnosis. *Compend Contin Educ Pract Vet*. 2005;27:418-425.
- Padrid P. Chronic bronchitis and asthma in cats. In: Bonagura JD, ed. *Current Veterinary Therapy XIV*. Missouri: Saunders Elsevier; 2009: 650-658.
- Dye JA, McKiernan BC, Rozanski EA, et al. Bronchopulmonary disease in the cat: historical, physical, radiographic, clinicopathologic, and pulmonary functional evaluation of 24 affected and 15 healthy cats. *J Vet Intern Med*. 1996;10:385-400.
- Reinero CR, DeClue AE. Feline tracheobronchial disease. In: Fuentes VL, Johnson LR, Dennis S, eds. *BSAVA Manual of Canine and Feline Cardiorespiratory Medicine*. 2nd ed. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association; 2010:280-284.
- Bay JD, Johnson LR. Feline bronchial disease/asthma. In: King LG, ed. *Textbook of Respiratory Disease in Dogs and Cats*. St Louis: Saunders; 2004:388-396.
- Gadbois J, d'Anjou MA, Dunn M, et al. Radiographic abnormalities in cats with feline bronchial disease and intra- and interobserver variability in radiographic interpretation: 40 cases (1999-2006). *J Am Vet Med Assoc*. 2009;234:367-375.

8. Padrid P. Feline asthma: diagnosis and treatment. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2000;30:1279-1293.
9. Lee EA, Johnson LR, Johnson EG, Vernau W. Clinical features and radiographic findings in cats with eosinophilic, neutrophilic, and mixed airway inflammation (2011-2018). *J Vet Intern Med.* 2020;34:1291-1299.
10. Corcoran BM, Foster DJ, Fuentes VL. Feline asthma syndrome: a retrospective study of the clinical presentation in 29 cats. *J Small Anim Pract.* 1995;36:481-488.
11. Moise NS, Wiedenkeller D, Yeager AE, Blue JT, Scarlett J. Clinical, radiographic, and bronchial cytologic features of cats with bronchial disease: 65 cases (1980-1986). *J Am Vet Med Assoc.* 1989;194:1467-1473.
12. Moses BL, Spaulding GL. Chronic bronchial disease of the cat. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1985;15:929-948.
13. Cocayne CG, Reinero CR, DeClue AE. Subclinical airway inflammation despite high-dose oral corticosteroid therapy in cats with lower airway disease. *J Feline Med Surg.* 2011;13:558-563.
14. Trzil JE. Feline asthma: diagnostic and treatment update. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2020;50:375-391.
15. Verschoor-Kirss M, Rozanski EA, Sharp CR, et al. Treatment of naturally occurring asthma with inhaled fluticasone or oral prednisolone: a randomized pilot trial. *Can J Vet Res.* 2021;85:61-67.
16. Kirschvink N, Leemans J, Delvaux F, et al. Inhaled fluticasone reduces bronchial responsiveness and airway inflammation in cats with mild chronic bronchitis. *J Feline Med Surg.* 2006;8:45-54.
17. Gareis H, Hörner-Schmid L, Zablotzki Y, Palić J, Schulz B. Evaluation of barometric whole-body plethysmography for therapy monitoring in cats with feline lower airway disease. *PLoS One.* 2022;17:e0276927.
18. Stursberg U. *Felines Asthma und chronische Bronchitis: Untersuchungen zu Anamnese, Allergiediagnostik und Therapie mit Propentofyllin.* Tierärztliche Fakultät. München: Ludwig-Maximilians-Universität; 2010.
19. Lin CH, Lee JJ, Liu CH. Functional assessment of expiratory flow pattern in feline lower airway disease. *J Feline Med Surg.* 2014;16:616-622.
20. Allerton FJ, Leemans J, Tual C, et al. Correlation of bronchoalveolar eosinophilic percentage with airway responsiveness in cats with chronic bronchial disease. *J Small Anim Pract.* 2013;54:258-264.
21. Nafe LA, DeClue AE, Reinero CR. Storage alters feline bronchoalveolar lavage fluid cytological analysis. *J Feline Med Surg.* 2011;13:94-100.
22. Grotheer M, Hirschberger J, Hartmann K, Castelletti N, Schulz B. Comparison of signalment, clinical, laboratory and radiographic parameters in cats with feline asthma and chronic bronchitis. *J Feline Med Surg.* 2020;22:649-655.
23. Lin CH, Wu HD, Lee JJ, Liu CH. Functional phenotype and its correlation with therapeutic response and inflammatory type of bronchoalveolar lavage fluid in feline lower airway disease. *J Vet Intern Med.* 2015;29:88-96.
24. Adamama-Moraitou KK, Patsikas MN, Koutinas AF. Feline lower airway disease: a retrospective study of 22 naturally occurring cases from Greece. *J Feline Med Surg.* 2004;6:227-233.
25. Foster SF, Allan GS, Martin P, Robertson ID, Malik R. Twenty-five cases of feline bronchial disease (1995-2000). *J Feline Med Surg.* 2004;6:181-188.
26. Gibson GJ. Pulmonary hyperinflation a clinical overview. *Eur Respir J.* 1996;9:2640-2649.
27. Dye JA. Feline bronchopulmonary disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1992;22:1187-1201.
28. Suter PL, Lord PF. Methods in radiographic diagnosis. In: Suter P, ed. *Thoracic Radiography: a Text Atlas of Thoracic Diseases of the Dog and Cat.* Switzerland: Wettswill; 1984:77-126.
29. Kirschvink N, Kersnak E, Leemans J, et al. Effects of age and allergen-induced airway inflammation in cats: radiographic and cytologic correlation. *Vet J.* 2007;174:644-651.
30. Blair DN, Coppage L, Shaw C. Medical imaging in asthma. *J Thorac Imaging.* 1986;1:23-35.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information can be found online in the Supporting Information section at the end of this article.

How to cite this article: Gareis H, Hörner-Schmid L, Zablotzki Y, Palić J, Hecht S, Schulz B. Correlation of clinical and radiographic variables in cats with lower airway disease. *J Vet Intern Med.* 2023;1-10. doi:10.1111/jvim.16874

Supporting Information

Supporting Information Table 1. 12-point clinical score (adapted from Lin et al¹⁹)

Clinical variable	12-point clinical score
Coughing frequency	0 = absent
	1 = occasional cough (less than once per month)
	2 = infrequent cough (at least once per month)
	3 = frequent cough (at least once per week, at least one day)
	4 = intensive cough (at least every 1-2 days)
	5 = very intensive cough (several times per day)
Frequency of respiratory distress	0 = no respiratory distress
	1 = respiratory distress only after excitement or stress
	2 = moderate respiratory distress (breathing difficulty observed more than once at home at rest)
	3 = severe respiratory distress (permanently present at rest)
Thoracic auscultation	0 = no abnormal sounds
	1 = increased respiratory sounds
	2 = abnormal sounds such as crackling or wheezing
General condition and appetite	0 = normal general condition and appetite
	1 = lethargic/hyporexic
	2 = unresponsive/anorexic
Total clinical score	= addition of all four scores

Supporting Information Table 2. 10-point radiographic score (adapted from Allerton et al²⁰)

Radiographic variable	10-point radiographic score
Bronchial pattern	0 = absent
	1 = mild
	2 = moderate
	3 = severe
Interstitial pattern	0 = absent
	1 = mild
	2 = moderate
	3 = severe
Alveolar infiltration	0 = absent
	1 = focal
	2 = generalized
Pulmonary hyperinflation	0 = absent
	1 = present
Lobar atelectasis	0 = absent
	1 = present
Total radiographic score	= addition of all five scores

Supporting Information Table 3. Therapeutic agents administered to each individual cat during the study period

Cat number	Day 0 – 45	Day 45 – 60
1	fluticasone propionate 250 µg	fluticasone propionate 250 µg
2	Initially terbutaline + prednisolone, followed by fluticasone propionate 250 µg	fluticasone propionate 250 µg
3	One-time dexamethasone; initially terbutaline + prednisolone, followed by fluticasone propionate 250 µg	fluticasone propionate 250 µg
4	Initially terbutaline + prednisolone, followed by fluticasone propionate 250 µg	fluticasone propionate 250 µg
5	Initially prednisolone, followed by budesonide 200 µg	Partly prednisolone, tapering + budesonide 200 µg
6	Initially prednisolone, followed by fluticasone propionate 250 µg	fluticasone propionate 250 µg
7	Initially prednisolone, followed by fluticasone propionate 250 µg	fluticasone propionate 250 µg
8	Initially prednisolone, followed by fluticasone propionate 250 µg	fluticasone propionate 250 µg
9	Initially prednisolone, followed by fluticasone propionate 250 µg	fluticasone propionate 250 µg
10	Initially prednisolone, followed by fluticasone propionate 250 µg	fluticasone propionate 250 µg
11	Initially prednisolone, followed by fluticasone propionate 250 µg	fluticasone propionate 250 µg
12	Initially terbutaline + prednisolone, followed by fluticasone propionate 250 µg	fluticasone propionate 250 µg
13	Initially terbutaline + prednisolone, followed by fluticasone propionate 250 µg	fluticasone propionate 250 µg
14	Initially terbutaline + prednisolone, followed by fluticasone propionate 250 µg	fluticasone propionate 250 µg
15	Initially terbutaline, followed by fluticasone propionate 250 µg	fluticasone propionate 250 µg
16	Initially prednisolone, followed by fluticasone propionate 250 µg	fluticasone propionate 250 µg
17	Initially terbutaline + prednisolone, followed by fluticasone propionate 250 µg	fluticasone propionate 250 µg
18	Initially terbutaline + prednisolone, followed by fluticasone propionate 250 µg	fluticasone propionate 250 µg
19	Initially prednisolone, followed by fluticasone propionate 250 µg	fluticasone propionate 250 µg
20	Initially prednisolone, followed by fluticasone propionate 250 µg	fluticasone propionate 250 µg
21	Initially terbutaline, followed by salmeterol and fluticasone propionate 25 µg/125 µg	salmeterol and fluticasone propionate 25 µg/125 µg
22	One-time dexamethasone; initially prednisolone, followed by fluticasone propionate 250 µg	fluticasone propionate 250 µg
23	cyclosporine + fluticasone propionate 125 µg	cyclosporine + fluticasone propionate 125 µg
24	One-time dexamethasone; initially prednisolone, followed by fluticasone propionate 250 µg	fluticasone propionate 250 µg

Supporting Information Table 4. Median with IQR of radiographic scores on day 0 among cats with eosinophilic, neutrophilic and mixed inflammation. Bold values indicate P-value <.05

Radiographic score day 0	Eosinophilic inflammation (n = 6)	Neutrophilic inflammation (n = 2)	Mixed inflammation (n = 16)	P value
Total radiographic score	3 (2.25-3)	3 (3-3)	3 (2-5)	0.68
Bronchial pattern	1 (1-1)	1 (1-1)	2 (1-2.2.5)	0.11
Interstitial pattern	1 (1-1)	1.5 (1.25-1.75)	1.5 (0.75-2)	0.62
Alveolar infiltration	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.78
Pulmonary hyperinflation	0.5 (0-1)	0.5 (0.25-0.75)	0 (0-1)	0.85
Lobar atelectasis	0 (0-0))	0 (0-0)	0 (0-0)	0.78

Supporting Information Table 5. Median with IQR of radiographic scores on day 60 among cats with eosinophilic, neutrophilic and mixed inflammation. Bold values indicate P-value <.05

Radiographic score day 60	Eosinophilic inflammation (n = 6)	Neutrophilic inflammation (n = 2)	Mixed inflammation (n = 16)	P value
Total radiographic score	2 (1.25-2.75)	1 (1-1)	2 (2-4)	0.20
Bronchial pattern	1 (0.25-1)	0.5 (0.25-0.75)	1.5 (1-2)	0.14
Interstitial pattern	1 (0.25-1)	0 (0-0)	1 (0-2)	0.21
Alveolar infiltration	(0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.78
Pulmonary hyperinflation	0 (0-0.75)	0.5 (0.25-0.75)	0 (0-0.25)	0.75
Lobar atelectasis	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.78

Supporting Information Table 6. Median with IQR of radiographic changes between the two examination time points among cats with eosinophilic, neutrophilic and mixed inflammation. Bold values indicate P-value <.05

Radiographic changes between day 0 and day 60	Eosinophilic inflammation (n = 6)	Neutrophilic inflammation (n = 2)	Mixed inflammation (n = 16)	P value
Total radiographic score	0.5 (0-1.75)	2 (2-2)	1 (0-2)	0.43
Bronchial pattern	0 (0-0.75)	0.5 (0.25-0.75)	0 (0-1)	0.93
Interstitial pattern	0 (0-0.75)	1.5 (1.25-1.75)	0 (0-0.25)	0.12
Alveolar infiltration	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	1.0
Pulmonary hyperinflation	0 (0-0)	0 (-0.5-0.5)	0 (0-0)	0.96
Lobar atelectasis	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.78

V. DISKUSSION

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden natürlich erkrankte Katzen mit FLAD vor Therapiebeginn sowie unter individuell angepasster anti-entzündlicher Therapie untersucht, um neben der klinischen Symptomatik auch röntgenologische Befunde und Messparameter mittels BWBP zu erfassen. Da die klinische Evaluierung traditionell als Maßstab zur Beurteilung der Therapieansprache gilt, und bisherige Studien kontroverse Ergebnisse hinsichtlich des Verhaltens der röntgenologischen Auffälligkeiten und der BWBP-Parameter von Katzen mit FLAD unter Therapie zeigen, war das Ziel dieser Arbeit, den Einfluss einer adäquaten Therapie auf die radiologischen Befunde zu ermitteln und die BWBP als Mittel zum Therapiemonitoring der FLAD zu evaluieren.

Die erste Studie hatte das Ziel herauszufinden, ob BWBP als nicht-invasive Methode der Lungenfunktionsmessung bei natürlich erkrankten Katzen mit FLAD zum Monitoring der Therapieantwort genutzt werden kann und ob eine Korrelation mit einem klinischen Score besteht. Die Ergebnisse zeigen, dass sich vor allem der Bronchokonstriktionsindikator *Penh* nach initialer anti-inflammatorischer Therapie signifikant verbessert und daher zur Beurteilung des Therapieerfolgs auf eine initiale Therapie genutzt werden kann.

Das Ziel der zweiten Studie war es zu untersuchen, ob eine individuelle Therapie bei Katzen mit natürlich entstandener FLAD zu einer Verbesserung der röntgenologischen Parameter führt und ob die Röntgenbefunde mit der klinischen Symptomatik korrelieren. Die Ergebnisse zeigen, dass sich radiologische Parameter unter adäquater Therapie bei Katzen mit FLAD signifikant verbessern, jedoch konnte keine signifikante Korrelation mit der klinischen Verbesserung nachgewiesen werden.

In dieser Arbeit war Husten das häufigste klinische Symptom bei natürlich erkrankten Katzen mit FLAD, was bereits in früheren Studien dokumentiert wurde (CORCORAN et al., 1995; DYE et al., 1996; LIN et al., 2015; GROTHEER et al., 2020). Neben Husten konnten auch Atemgeräusche, Atemnotepisoden sowie abnorme Befunde bei der Lungenauskuultation detektiert werden. Einige Katzen zeigten zudem ein reduziertes Allgemeinbefinden und verminderten Appetit als Folge ihrer respiratorischen Erkrankung, womit gezeigt werden kann, dass nicht

nur die respiratorisch offensichtlichen Symptome bei Katzen mit FA und CB anamnestisch von Bedeutung sind.

Im Rahmen der Erstabklärung in Studie 1 an Tag 0 wurden bei allen Katzen vor Therapie Ausgangswerte im Plethysmographen gemessen. Auch wenn in früheren Studien einige Untersuchungen zum Parameter *Penh* nach Bronchoprovokation als *C-Penh-300* (= Carbachol-Konzentration, die während der Bronchoprovokation einen 300 %igen Anstieg von *Penh* bewirkt) erfolgt sind (KIRSCHVINK et al., 2006b; LEEMANS et al., 2012), wurde im Rahmen dieser Studie bewusst auf den Einsatz von Bronchoprovokatoren verzichtet, da es sich bei den Studienpatienten um Katzen aus Privathaushalten handelte und das Auslösen eines Bronchospasmus durch Bronchoprovokatoren ein nicht zumutbares Risiko für den Patienten darstellt (CRAPO et al., 2000).

Alle 24 in die zweite Studie eingeschlossenen Katzen zeigten bei Diagnosestellung an Tag 0 neben anderen Befunden eine verstärkte bronchiale Lungenzeichnung. Dies widerspricht früheren Studien, die beschreiben, dass bis zu 17-23 % der Röntgenbilder bei Katzen mit FLAD unauffällig sind (CORCORAN et al., 1995; ADAMAMA-MORAITOU et al., 2004). Jedoch können gesunde Katzen ebenso geringgradig verstärkte Bronchialmuster im Thoraxröntgenbild aufweisen. Im Gegensatz zu Forschungskatzen mit leichter CB waren die Röntgenbefunde bei gesunden Katzen dennoch in einer Studie signifikant weniger verändert (KIRSCHVINK et al., 2006b). Am Tag der Vorstellung zeigten in der vorliegenden Studie 79,2 % der Katzen eine gemischte bronchointerstitielle Lungenzeichnung. Die Häufigkeit des Vorliegens von bronchointerstitieller Lungenzeichnung bei Katzen mit FA und CB wurde bereits in der Vergangenheit dokumentiert (CORCORAN et al., 1995; LIN et al., 2015; GROTHEER et al., 2020; LEE et al., 2020). Im Gegensatz zu bisherigen Studien (CORCORAN et al., 1995; ADAMAMA-MORAITOU et al., 2004; FOSTER et al., 2004) fiel im Rahmen der Studie 2 an Tag 0 auf, dass 41,7 % der Katzen mit FLAD röntgenologische Merkmale einer Überblähung des Lungenfeldes aufweisen. Der Grund für den größeren Anteil an Katzen mit pulmonaler Hyperinflation in dieser Studie könnte damit zusammenhängen, dass diese Veränderung nicht anhaltend auf Röntgenbildern sichtbar sein muss, sondern sich vor allem in Phasen von Atemnot präsentiert. Im Rahmen dieser Arbeit war das Vorliegen typischer klinischer Symptomatik von FLAD ein Einschlusskriterium. 70 % der Katzen mit

röntgenologischen Hinweisen auf Hyperinflation zeigten vorberichtlich Atemnot. Es ist also möglich, dass der Anteil an Katzen mit Hyperinflation im Gegensatz zu anderen Studien erhöht war, da ein großer Anteil der Katzen in dieser Studie mit Atemnotepisoden vorgestellt wurden. Ein Vergleich zwischen verschiedenen Studien ist für diese Veränderung jedoch nur eingeschränkt möglich, da das Vorliegen von Hyperinflation nicht in allen Studien als röntgenologische Auffälligkeit dokumentiert wurde. An Tag 0 zeigte eine Katze zusätzlich eine fokale alveoläre Infiltration im Rahmen der röntgenologischen Untersuchung. Differentialdiagnostisch kommen hierfür unter Anderem Pneumonie, Lungenödem, Lungenembolie, Lungenblutung, Neoplasie oder Atelektasen, auch sekundär zu einem bronchialen Schleimpfropfen, in Frage. Aufgrund der fokalen alveolären Infiltration wurden endoskopisch Biopsien des Lungengewebes aus diesem Bereich zur pathohistologischen Untersuchung entnommen. Bei dieser Katze lag eine granulozytäre Entzündung in diesem Lungenbereich vor, und die alveoläre Infiltration konnte auf dem Kontrollröntgenbild an Tag 60 unter Therapie nicht mehr nachvollzogen werden. Die wahrscheinlichste Ursache der alveolären Infiltration stellt somit ein Bronchialschleimpfropf im Rahmen der FLAD dar. Die Abwesenheit der röntgenologischen Veränderung an Tag 60 spricht zudem für eine Verbesserung des Schweregrads der Atemwegsentszündung unter Therapie bei dieser Katze. Im Gegensatz zu Beschreibungen anderer Autoren (PADRID, 2009) zeigte in dieser Arbeit am Tag der Vorstellung nur eine einzige Katze Hinweise auf lobäre Atelektasenbildung im Bereich des rechten mittleren Lungenlappens. Atelektasen betreffen bei felinen entzündlichen Bronchialerkrankungen meist den rechten mittleren Lungenlappen, da dieser dorsoventral im Bronchialbaum ausgerichtet ist und es aufgrund des kleinen Volumens in diesem Lungenlappen vereinfacht zu Schleimansammlungen kommen kann (PADRID, 2009).

In beiden Studien wurden die teilnehmenden Katzen nach Diagnosestellung bewusst individuell nach Schweregrad der Erkrankung sowie Compliance der Katze und der Besitzer therapiert, um den Therapieplan auf jeden Patienten individuell anpassen zu können. Unter Therapie besserten sich alle klinischen Parameter der Katzen über den gesamten Untersuchungszeitraum: Der klinische Gesamtscore, die Häufigkeit an Husten und Atemnot, die Auskultationsbefunde der Lunge sowie das Allgemeinbefinden und der Appetit. Eine Besserung der klinischen Symptomatik bei Katzen mit FLAD unter anti-entzündlicher Therapie

wurde in der Vergangenheit bereits mehrfach beschrieben (ALLERTON et al., 2013; LIN et al., 2015; GROTHEER et al., 2020; VERSCHOOR-KIRSS et al., 2021), sodass die Ergebnisse im Einklang mit früheren Studien stehen.

Unter initialer Therapie zwischen Tag 0 und Tag 14 besserte sich in Studie 1 der BWBP-Parameter *Penh* signifikant. *Penh* gilt als Indikator der Bronchokonstriktion, welche bei Katzen mit FLAD aufgrund der pathophysiologischen Vorgänge eine häufige Begleiterscheinung darstellt. Mittels individuell angepasster anti-entzündlicher Therapie, die die Produktion von Zytokinen durch Hemmung der Gensynthese beeinflusst, zeigt sich eine positive Auswirkung auf das Entzündungsgeschehen und die damit einhergehenden pathologischen Prozesse innerhalb der Atemwege. Somit kann die Besserung der Bronchokonstriktion und damit des Parameters *Penh* durch die initial verabreichte Therapie mit Kortikosteroiden, teilweise auch zusätzlich mit Bronchodilatoren, erklärt werden. Eine Verbesserung des Parameters *Penh* im BWBP wurde bereits bei 19 Katzen unter inhalativer Budesonidtherapie über einen Zeitraum von mindestens zwei Monaten in einer früheren Studie beschrieben (GALLER et al., 2013).

Zwischen Tag 14 und Tag 60 zeigte sich in Studie 1 keine weitere Besserung des Parameters *Penh*, was unterschiedliche Ursachen haben könnte. Zum einen gibt es nach Wissen der Autoren bislang keine publizierten Referenzwerten für Messparameter im BWBP bei gesunden Katzen, sodass ein Vergleich der BWBP-Messwerte von Katzen mit FLAD unter Therapie im Vergleich zu gesunden Katzen erschwert ist. Es könnte demnach möglich sein, dass die gemessenen Werte an Tag 14 und Tag 60 bereits mit den Werten gesunder Katzen vergleichbar sind, da auch die Werte an Tag 60 noch in einem deutlich niedrigeren Bereich liegen im Vergleich zu den Messwerten an Tag 0 vor Therapie. Da sich die klinischen Symptome der Katzen auch nach Tag 14 weiter verbesserten, war ein positiver Therapieeffekt und eine kontinuierliche Kontrolle der klinischen Symptome trotz der ausbleibenden weiteren Besserung von *Penh* auch nach Tag 14 weiterhin erkennbar. Der Großteil der Katzen erhielt nach Tag 14 durch Ausschleichen der systemischen Glukokortikoide und Umstellung auf inhalative Glukokortikoide als alleinige Langzeittherapie eine Therapieanpassung, um Nebenwirkungen einer langfristigen Verabreichung von systemischen Glukokortikoiden zu minimieren (LOWE et al., 2008). Es ist daher ebenso möglich, dass der Effekt der systemischen

Glukokortikoide, im Gegensatz zur Inhalationstherapie, durch die starke und schnelle Eindämmung der Atemwegsentzündung einen stärkeren Einfluss auf den Bronchokonstriktionsparameter *Penh* hat, auch wenn die Inhalationstherapie eine klinische Verbesserung weiterhin ermöglicht. Eine signifikante Verbesserung der eosinophilen Atemwegsentzündung bei FLAD durch inhalative Glukokortikoidtherapie wurde bereits in früheren Studien bestätigt (REINERO et al., 2005; COHN et al., 2010; LEEMANS et al., 2012), und es zeigte sich kein Unterschied zwischen der Gabe von systemischen oder inhalativen Glukokortikoiden auf die klinische Verbesserung bei Katzen mit FLAD (VERSCHOOR-KIRSS et al., 2021). Die Autoren mussten sich jedoch bezüglich des Inhalationsmanagements auf die Aussagen der Besitzer verlassen. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass einige Besitzer inakkurate Angaben über eine konsequente und zuverlässige Inhalation gemacht haben. Studien an menschlichen Patienten mit Asthma und COPD konnten zeigen, dass die Inhalation eine der kompliziertesten medikamentösen Therapien zur Selbstverabreichung ist (PLEASANTS & HESS, 2018). Da Katzen von Natur aus weniger kooperativ sind, ist es anzunehmen, dass die Inhalationstherapie in der Veterinärmedizin als noch komplizierter einzustufen ist und eine ausführliche Demonstration und Unterstützung durch einen Tierarzt immer erforderlich ist, bevor eine inhalative Therapie begonnen wird (PAULIN et al.). Da jedoch alle Besitzer in dieser Studie vor der Anwendung eine ausführliche Beratung zur Durchführung der Inhalation erhielten und sich die klinischen Symptome der Katzen nach Tag 14 unter Inhalationstherapie weiter verbesserten, ist eine Behandlungslücke oder eine falsche Anwendungsmethode als Ursache für den leichten Anstieg von *Penh* von Tag 14 zu Tag 60 nicht sehr wahrscheinlich. Die *Penh*-Werte an Tag 60 könnten trotz klinischer Verbesserung auch auf das Vorliegen einer subklinischen Atemwegsentzündung hinweisen. Zur Evaluierung des Entzündungsstatus der Atemwege unter Therapie wäre hierfür jedoch eine erneute Untersuchung der BALF notwendig, auf die angesichts der nicht angemessen erscheinenden Risiken der Narkose für eine Gewinnung der BALF bei den Studienteilnehmern aus Privathaushalten verzichtet wurde. Zur Evaluierung dieser Fragestellung würde es damit weiterführender Studien bedürfen, die ggf. in einem der etablierten experimentell induzierten Katzenmodelle durchgeführt werden könnten. Ein weiterer Grund für die ausbleibende Besserung des Bronchokonstriktionsparameters *Penh* an Tag 60 könnte sein, dass nicht alle

klinischen Symptome bei Katzen mit FLAD ausschließlich durch Bronchokonstriktion verursacht werden, sondern vielmehr auch von anderen pathologischen Prozessen wie Entzündung und Schleimhautödem in den Atemwegen abhängen, die unter Therapie zu einer klinischen Verbesserung, aber nicht zu einer Besserung des Parameters *Penh* führen. Obwohl *Penh* bereits in vergangenen Studien untersucht wurde, gibt es auch kritische Autoren, die den Parameter als Indikator der Bronchokonstriktion bei Katzen in Frage stellen (PETÁK et al., 2001; LUNDBLAD et al., 2002; BATES et al., 2004; LOMASK, 2006; VAN DEN HOVEN, 2007; HIRT et al., 2008). Zudem ist ein Vergleich der BWBP-Messwerte zu früheren Studien erschwert, da bisher keine Standardisierung der Studien- und Messprotokolle vorliegt.

Im Gegensatz zu einer früheren Studie, in der 19 Katzen aus Privatbesitz mit FLAD untersucht wurden (LIN et al., 2015), zeigte *PEF/EF50* als Indikator einer Atemwegsobstruktion in der vorliegenden Studie 1 keine signifikante Veränderung unter Therapie. *PEF/EF50* beschreibt das expiratorische Flussmuster (LIN et al., 2014). Für die fehlende Verbesserung dieses Parameters in der vorliegenden Studie könnte es mehrere Gründe geben. Der Quotient setzt sich aus den beiden Einzelparametern *PEF* und *EF50* zusammen und wird retrospektiv berechnet. Daher können beide Einzelparameter den Quotienten *PEF/EF50* beeinflussen. Der Messzeitpunkt kann sich auf den Parameter *PEF* auswirken, da Werte für *PEF* bei Messungen in den Morgenstunden im Vergleich zu anderen Tageszeiten niedriger sind (KIRSCHVINK et al., 2006a), sodass unterschiedliche Messzeiten einen Einfluss auf *PEF/EF50* haben könnten. In der früheren Studie wurde die BWBP zwischen sechs Monaten und drei Jahren nach Therapiebeginn wiederholt, und die Verbesserung von *PEF/EF50* unter Therapie könnte somit auch auf die deutlich längere Behandlungsdauer vor Reevaluierung zurückzuführen sein (LIN et al., 2015). Daher ist es möglich, dass sich *PEF/EF50* nicht verbessert hat, weil der Schwerpunkt der vorliegenden Studie auf der Therapieüberwachung innerhalb von acht Wochen nach Behandlungsbeginn lag. Da *PEF/EF50* in einer Studie auch zur Unterscheidung zwischen gesunden Katzen und Katzen mit natürlich erworbener FLAD geeignet erschien (LIN et al., 2014), kann eine Verbesserung von *PEF/EF50* unter Therapie jedoch generell erwartet werden. Es wurde allerdings bereits nachgewiesen, dass die Abwesenheit klinischer Symptome nicht zwangsläufig mit dem Abklingen einer Atemwegsentszündung korreliert, da eine subklinische

Entzündung auch bei asymptomatischen Katzen vorliegen kann (COCCAYNE et al., 2011). Es ist bekannt, dass bei Menschen mit Asthma eine persistierende Atemwegsentzündung auch ohne offensichtliche klinische Symptomatik vorherrschen kann (LAPRISE et al., 1999; OBASE et al., 2003). Ob eine klinische Verbesserung ohne eine signifikante Veränderung des Parameters *PEF/EF50* einen Hinweis auf eine vorliegende subklinische Atemwegsentzündung geben könnte, kann zum aktuellen Zeitpunkt nicht beurteilt werden, da nur eine begrenzte Anzahl an Studien den Parameter *PEF/EF50* untersucht hat.

Der radiologische Gesamtscore und der Schweregrad der bronchialen und interstitiellen Lungenzeichnung der Katzen in Studie 2 zeigten ebenfalls eine signifikante Besserung unter Therapie an Tag 60 verglichen mit den Ausgangswerten. Die restlichen radiologischen Parameter besserten sich nicht statistisch signifikant unter anti-entzündlicher Therapie: Sieben Katzen zeigten an Tag 60 weiterhin radiologische Evidenz einer pulmonalen Hyperinflation und bei einer Katze konnte eine fokale alveoläre Infiltration festgestellt werden, die bei Erstvorstellung noch nicht vorhanden war. An Tag 60 zeigte keine Katze röntgenologisch Hinweise auf Atelektasen. Der Grund, weshalb sieben Katzen trotz Therapie und Besserung der klinischen Symptome weiterhin pulmonale Hyperinflation in der radiologischen Kontrolluntersuchung zeigten, kann nicht sicher eruiert werden. Eine Möglichkeit wäre, dass die röntgenologische Resolution der Hyperinflation des Lungenfeldes hinter der klinischen Besserung herhinkt und sich eine Besserung erst unter Langzeittherapie erreichen lässt. Ein weiterer Grund, warum eine pulmonale Hyperinflation bei diesen Katzen an Tag 60 trotz klinischer Besserung weiterhin sichtbar sein könnte, wäre das Vorliegen einer subklinischen Erkrankung, die in dieser Studie aufgrund des Verzichts auf das Wiederholen einer Bronchoalveolarlavage (BAL) in Narkose nicht ausgeschlossen werden kann. Ob sich subklinische Atemwegserkrankungen trotz klinischer Besserung in einer chronischen Hyperinflation des Lungenfeldes darstellen können, bleibt unklar und bedarf weiterführender Studien. Eine aufgrund der röntgenologischen Untersuchung hervorgerufene stressinduzierte persistierende Hyperinflation, die bei Katzen aufgrund des naturgemäß häufig erhöhten Stresslevels in Frage kommt, wäre eine weitere plausible Erklärung.

In Studie 2 zeigten sich Korrelationen zwischen dem Prozentsatz der unterschiedlichen Zellen der BALF mit den klinischen und röntgenologischen

Parametern an Tag 0. Der prozentuale Anteil der neutrophilen Granulozyten in der BALF korrelierte mit dem klinischen Gesamtscore, dem Schweregrad der Auskultationsbefunde sowie der Stärke der bronchialen Lungenzeichnung an Tag 0. Des Weiteren konnte eine negative Korrelation zwischen dem Prozentsatz der Makrophagen in der BALF und der Hustenfrequenz sowie der Stärke der bronchialen Lungenzeichnung detektiert werden. Da Makrophagen bei gesunden Katzen der vorherrschende Zelltyp in der BALF sind (REINERO & DECLUE, 2010), erklärt diese Tatsache, warum es bei Katzen mit FLAD mit Husten und bronchialer Lungenzeichnung zu einer geringeren Anzahl von Makrophagen in der zytologischen Untersuchung der BALF kommt. Eine radiologische pulmonale Hyperinflation korrelierte an Tag 0 mit der Gesamtzellzahl in der BALF, sodass bei erhöhter Gesamtzellzahl der BALF eine röntgenologische Überblähung des Lungenfeldes wahrscheinlicher ist.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde zudem untersucht, ob die BWBP-Messwerte (Studie 1) sowie radiologische Parameter (Studie 2) bei Katzen mit FLAD mit der Schwere der klinischen Parameter korrelieren.

Bei Erstvorstellung an Tag 0 konnte eine moderate Korrelation des Schweregrads der Lungenauskultationsbefunde mit den beiden BWBP-Parametern *Penh* und *PAU* detektiert werden. Die bei Katzen mit FLAD bekanntermaßen vorliegende Hyperreaktivität der Bronchien, die anhand der BWBP-Parameter *Penh* und *PAU* angezeigt wird, führt über die Einengung der luftleitenden Atemwege und dem daraus resultierenden Stridorgeräusch zu den pathologischen Befunden der Lungenauskultation. Die Korrelation der Bronchokonstriktionsparameter *Penh* und *PAU* mit dem Schweregrad der Auskultationsbefunde unterstreicht die bisherige Vermutung, dass *Penh* und *PAU* als nicht-invasiv gemessene Indikatoren für den Schweregrad einer Bronchokonstriktion dienen können. An Tag 14 unter initialer Therapie korrelierten der klinische Gesamtscore und die Hustenfrequenz negativ moderat mit den im BWBP gemessenen Parametern *MV/BW*, *PIF/BW* und *PEF/BW*, was darauf hindeutet, dass eine höhere Hustenhäufigkeit zu niedrigeren Messwerten für *MV/BW*, *PIF/BW* und *PEF/BW* führt. Das vermehrte Auftreten von Husten stellt eine Folge des obstruktiven Charakters der FLAD dar, der sich auch in niedrigeren Messwerten für *MV/BW*, *PIF/BW* und *PEF/BW* widerspiegelt. An Tag 60 konnte eine moderate Korrelation zwischen der Häufigkeit von Atemnotepisoden und den BWBP-Parametern *PAU* und *PEF/EF50* beschrieben

werden. Da *PAU* und *PEF/EF50* als Parameter gelten, die Atemwegsobstruktionen anzeigen, könnte die Korrelation der Parameter mit der Häufigkeit des Auftretens von Atemnot durch das Vorliegen einer größeren expiratorischen Atemwegsobstruktion erklärt werden, die klinisch zu vermehrter Atemnot führt.

Über den Untersuchungszeitraum konnte in Studie 2 keine signifikante Korrelation zwischen der Verbesserung der klinischen Symptomatik und der Veränderung radiologischer Parameter gefunden werden. Warum trotz der Besserung des klinischen als auch des radiologischen Scores keine statistisch relevante Korrelation besteht, ist unklar. Es ist denkbar, dass die adäquate Therapie bei Katzen mit FLAD einen schnelleren positiven Effekt auf die klinische Symptomatik im Vergleich zu den radiologischen Befunden hat, sodass die Verbesserung der klinischen Befunde nicht in derselben Geschwindigkeit erfolgt wie die Verbesserung der radiologischen Auffälligkeiten. Trotz der ausbleibenden Korrelation konnte gezeigt werden, dass eine anti-inflammatorische Therapie zu einer signifikanten Verbesserung der Röntgenbefunde führt und damit wiederholte Röntgenuntersuchungen als empfindliches Instrument für die Beurteilung des therapeutischen Ansprechens bei Katzen mit FLAD genutzt werden können. Die Kontrolle klinischer Symptome der FLAD gilt traditionell als Methode zur Überprüfung der Therapieansprache bei Katzen mit FA und CB (BAY & JOHNSON, 2004), jedoch können klinische Befunde bekannterweise bei Katzen mit FLAD variieren. Eine wiederholte Röntgenuntersuchung unter Therapie kann vor allem wichtig sein, wenn eine klinische Beurteilung einer Katze mit FLAD nur eingeschränkt möglich ist (beispielsweise Freigängerkatzen) oder eine Therapieanpassung bei einer klinisch gesunden Katze notwendig ist.

Die Röntgenuntersuchung gilt seit Langem als ein wichtiges diagnostisches Mittel für Katzen mit respiratorischen Symptomen (BYERS & DHUPA, 2005). Schlechte Qualität der Röntgenaufnahmen, unkooperative Patienten und Unerfahrenheit des Untersuchers limitieren jedoch die Aussagekraft einer röntgenologischen Untersuchung (SAUNDERS & KEITH, 2004; GADBOIS et al., 2009). Bei Menschen mit Verdacht auf Asthma gilt eine Computertomographie des Thorax als das sensitivste Diagnoseinstrument (MITSUNOBU & TANIZAKI, 2005). Auch wenn die Empfindlichkeit der Röntgenuntersuchung der Computertomographie unterlegen ist (TRZIL, 2020), gilt die Erhebung radiologischer Befunde ebenfalls als eine empfindliche Methode, wie die Arbeitsgruppe um Kirschvink und

Mitarbeiter in einer Studie zeigte, in der eine einzige Allergenexposition bei zuvor sensibilisierten Katzen zu nachweisbaren radiologischen Lungenveränderungen führte (KIRSCHVINK et al., 2007b). Zudem ist bei Katzen für eine computertomographische Untersuchung eine Narkose notwendig und es fallen deutlich mehr Kosten für die Besitzer an, sodass die Computertomographie als Routinediagnostikum zur Kontrolluntersuchung von Katzen mit FLAD nicht geeignet ist. Bei Menschen mit Asthma gelten sowohl klinische Anzeichen als auch radiologische Parameter als unzuverlässige Indikatoren für das Abklingen der Atemwegsentzündung (COCAZYNE et al., 2011), die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen jedoch, dass die Verbesserung der klinischen Anzeichen zusammen mit der Kontrolle radiologischer Befunde als Mittel für das Ansprechen auf die Therapie bei Katzen mit FLAD geeignet sind. Die röntgenologischen Veränderungen sollten zu jedem Zeitpunkt stets mit der Anamnese und den Befunden aus klinischen und labordiagnostischen Untersuchungen in Einklang gebracht werden (SAUNDERS & KEITH, 2004). Da die Strahlenbelastung durch wiederholte röntgenologische Untersuchungen sowohl für die Katze als auch für den Untersucher eine Rolle spielt, sollte die Durchführung von Kontrollröntgenbildern zudem individuell abgewogen und nicht standardmäßig initiiert werden.

Die Lungenfunktionsmessung im Ganzkörperplethysmographen wurde bereits in früheren Studien untersucht, jedoch ist eine Etablierung bis heute in der Veterinärmedizin nicht erfolgt, was auch an den teils kritischen Stimmen und der geringen Anzahl an Studien liegen könnte. In Zukunft werden weitere Studien auf diesem Gebiet benötigt, um den Wissensstand zur BWBP und insbesondere des Parameters *Penh* bei Katzen mit FLAD zu erweitern und den routinemäßigen Einsatz der nicht-invasiven Bestimmung der Lungenfunktion zu ermöglichen.

Die Limitationen der Arbeit beziehen sich in beiden Studien vor allem auf die Wahl der Therapie und den Zeitpunkt des Therapiestarts, da kein standardisierter Behandlungsplan gewählt wurde. Jeder Therapieansatz wurde bewusst individuell angepasst, um auf die persönlichen Bedürfnisse des Patienten und der Patientenbesitzer besser eingehen zu können. Dies spiegelt die alltägliche Routine in der klinischen Praxis wider, bei welcher eine Therapie angepasst an den individuellen Patienten notwendig ist. Eine weitere Limitation der vorliegenden Arbeit ist die mögliche Subjektivität der Besitzer in Bezug auf die Ergebnisse des

Fragebogens, die in den klinischen 12-Punkte Score eingegangen sind. Die Untersucher mussten sich auf die Objektivität und Ehrlichkeit der Besitzer beim Ausfüllen des Fragebogens verlassen. Alle Röntgenbilder in Studie 2 wurden von einer einzigen, bezüglich Patienten und Untersuchungszeitpunkt geblindeten, spezialisierten Radiologin ausgewertet, was mit einem gewissen Grad an Subjektivität verbunden ist. Zudem konnte keine Interobserver-Variabilität evaluiert werden. Da die klinischen Anzeichen bei Katzen mit FLAD oft variieren, ist es schwierig, eine Therapieantwort nur anhand der klinischen Anzeichen festzustellen. Eine wiederholte BAL unter Therapie hätte eine zuverlässige Bewertung der Atemwegsentzündung ermöglicht. Die Durchführung wiederholter BALs bei Katzen aus Privatbesitz wurde jedoch von den Autoren aufgrund der mit der Anästhesie und dem Verfahren verbundenen Risiken als ethisch nicht vertretbar eingestuft.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurden 25 Katzen mit FLAD klinisch und mittels BWBP nach Diagnosestellung sowie an Tag 14 und Tag 60 nach Therapiebeginn untersucht (Studie 1). Zudem wurden in Studie 2 radiologische Parameter bei 24 Katzen mit FLAD vor Therapiebeginn und an Tag 60 unter Therapie auf Verbesserung und Korrelation mit klinischen Parametern evaluiert. Die Ergebnisse beider Studien zeigen neben einer signifikanten Verbesserung klinischer Parameter unter individualisierter anti-entzündlicher Therapie auch eine Verbesserung der radiologischen Parameter sowie eine Verbesserung des mittels BWBP gemessenen Bronchokonstriktionsparameters *Penh*.

Bei allen Patienten in beiden Studien wurde nach der Diagnose eine individuelle anti-entzündliche Therapie begonnen, gerichtet nach dem Schweregrad der Erkrankung und der Compliance der Katze. Diese setzte sich am häufigsten aus initialer systemischer Glukokortikoidtherapie und inhalativen Glukokortikoidgaben als Langzeittherapie, teilweise mit Zugabe von Bronchodilatoren, zusammen.

Alle klinischen Parameter inklusive des klinischen Gesamtscores, der Frequenz von Husten- und Atemnotepisoden, der Lungenauskultationsbefunde sowie des Allgemeinzustands und des Appetits verbesserten sich signifikant unter Therapie in beiden Studien.

Alle Katzen in Studie 2 wiesen bei Erstvorstellung neben klinischen Symptomen auch röntgenologische Veränderungen auf. Eine signifikante Verbesserung unter Therapie zeigte sich im radiologischen Gesamtscore sowie der bronchialen und interstitiellen Lungenzeichnung. Wenn auch nicht statistisch signifikant, besserte sich auch die Anzahl an Katzen mit Hyperinflation und Lungenlappenatelektasen. Unter Therapie zeigten jedoch weiterhin 7 Katzen eine Überblähung des Lungenfeldes.

Der Indikator für Bronchokonstriktion *Penh* verbesserte sich unter der initialen Therapie zwischen Tag 0 und Tag 14 in Studie 1. Zwischen Tag 14 und Tag 60 kam es trotz weiterer Verbesserung der klinischen Symptome zu keiner weiteren Verbesserung des BWBP-Parameters *Penh*. Es konnten an unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten teilweise Korrelationen zwischen den klinischen und

den BWBP-Parametern dokumentiert werden: Die im BWBP gemessenen Bronchokonstriktionsparameter *Penh* und *PAU* korrelierten an Tag 0 moderat mit den Befunden der Lungenauskultation, was die Nutzung dieser BWBP-Parameter als Indikatoren der Atemwegsobstruktion unterstreicht. Der klinische Gesamtscore und die Hustenfrequenz der Katzen korrelierte an Tag 14 negativ moderat mit den BWBP-Parametern *MV/BW*, *PIF/BW* und *PEF/BW*. Die wahrscheinlichste Ursache für diese negative Korrelation stellt die Atemwegsobstruktion der FLAD dar, die mit vermehrter klinischer Symptomatik (insbesondere erhöhte Hustenfrequenz) und niedrigeren Messwerten für *MV/BW*, *PIF/BW* und *PEF/BW* einhergeht. An Tag 60 zeigte sich eine moderate Korrelation zwischen der Häufigkeit an Atemnot und den BWBP-Parametern *PAU* und *PEF/EF50*, die als Indikatoren der Atemwegsobstruktion dienen.

In Studie 2 konnten an Tag 0 signifikante Korrelationen zwischen den zytologischen Ergebnissen der BALF und den radiologischen Befunden ermittelt werden. Hierbei zeigte sich eine Korrelation zwischen der Anzahl an neutrophilen Granulozyten und dem klinischen Gesamtscore, der Auskultationsbefunde und dem Schweregrad der bronchialen Lungenzeichnung. Eine negative Korrelation wurde zwischen der Höhe der Makrophagen in der BALF und der Hustenhäufigkeit sowie dem Schweregrad der bronchialen Lungenzeichnung gefunden. Die Gesamtzellzahl der BALF korrelierte zudem mit dem röntgenologischen Befund der pulmonalen Hyperinflation.

Zwischen der Verbesserung der klinischen und radiologischen Parameter konnte in Studie 2 keine signifikante Korrelation dargestellt werden.

Die Ergebnisse aus Studie 1 zeigen, dass neben den klinischen Symptomen auch der BWBP-Parameter *Penh* als nicht-invasiv gemessener Indikator der Bronchokonstriktion zur Überwachung des Ansprechens auf die Therapie bei Katzen mit FLAD genutzt werden kann. Zudem zeigen die Ergebnisse aus Studie 2, dass auch wiederholte Röntgenuntersuchungen zur Beurteilung des therapeutischen Ansprechens bei Katzen mit FLAD herangezogen werden können, insbesondere bei Katzen, bei denen eine klinische Reevaluierung nur eingeschränkt möglich ist. Ob sich die BWBP als nicht-invasive Methode auch für die Langzeitüberwachung bei natürlich erkrankten Katzen mit FLAD eignet, muss in zukünftigen Studien untersucht werden.

VII. SUMMARY

In the present investigation, 25 cats with FLAD were evaluated clinically and by BWBP after diagnosis and on day 14 and day 60 after initiation of therapy (study 1). In addition, radiographic abnormalities in 24 cats with FLAD were evaluated for improvement and correlation with clinical parameters before initiation of therapy and on day 60 while undergoing treatment in study 2. In addition to a significant improvement of clinical variables in cats with FLAD under individualized anti-inflammatory therapy, the studies showed an improvement of radiological abnormalities, as well as an improvement of the bronchoconstriction assessing parameter *Penh* measured by BWBP.

In all patients in both studies, individualized anti-inflammatory therapy was initiated after diagnosis, based on the severity of the disease and the cat's compliance. This was most frequently composed of initial systemic glucocorticoid therapy and inhaled glucocorticoid administration as long-term therapy, sometimes with the addition of bronchodilators.

All clinical variables, including total clinical score, coughing and respiratory distress frequency, pulmonary auscultation findings, general condition, and appetite, improved significantly with therapy in both studies.

All cats in study 2 showed radiographic changes in addition to clinical signs at initial presentation. Significant improvement with therapy was seen in the radiographic total score and the severity of bronchial and interstitial lung pattern. Although not significant, the number of cats with hyperinflation and atelectasis of the right middle lung lobe also improved. However, with therapy, 7 cats continued to show pulmonary hyperinflation.

In study 1, the indicator for bronchoconstriction *Penh* improved under initial treatment between day 0 and day 14. Between day 14 and day 60, there was no further improvement of the BWBP parameter *Penh* despite further improvement of clinical signs. Partial correlations between the clinical and BWBP parameters were documented at different study time points: The BWBP-measured bronchoconstriction parameters *Penh* and *PAU* correlated moderately with pulmonary auscultation findings on day 0, underscoring the use of these BWBP parameters as indicators of airway obstruction. The total clinical score and cough

frequency negatively correlated moderately with BWBP parameters *MV/BW*, *PIF/BW* and *PEF/BW* on day 14. The most likely cause for this negative correlation is airway obstruction caused by FLAD, which is associated with increased clinical signs (especially increased cough frequency) and lower values of *MV/BW*, *PIF/BW*, and *PEF/BW*. On day 60, there was a moderate correlation between the frequency of respiratory distress and the BWBP parameters *PAU* and *PEF/EF50*, which serve as indicators of airway obstruction.

In study 2, significant correlations between the cytological results of BALF and radiographic findings could be determined on day 0. This showed a correlation between the neutrophil granulocyte count and the total clinical score, auscultation findings, and severity of bronchial lung pattern. A negative correlation was found between the level of macrophages in the BALF and cough frequency and severity of bronchial lung pattern. The total cell count of the BALF also correlated with radiographic findings of pulmonary hyperinflation.

No significant correlation was shown between the improvement of clinical and radiographic variables in study 2.

The results from study 1 demonstrate that, in addition to clinical signs, the BWBP parameter *Penh* can be used as a non-invasively measured indicator of bronchoconstriction to monitor response to therapy in cats with FLAD. In addition, the results from study 2 demonstrate that repeated radiographic examinations can also be used to assess therapeutic response in cats with FLAD, particularly in cats in which clinical reevaluation is limited. Whether BWBP is also suitable as a non-invasive method for long-term monitoring in naturally diseased cats with FLAD needs to be investigated in future studies.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

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

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

Balakrishnan A, Tong CW. Clinical application of pulmonary function testing in small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2020; 50: 273-94.

Bark H, Epstein A, Bar-Yishay E, Putilov A, Godfrey S. Non-invasive forced expiratory flow-volume curves to measure lung function in cats. *Respir Physiol Neurobiol* 2007; 155: 49-54.

Bates J, Irvin C, Brusasco V, Drazen J, Fredberg J, Loring S, Eidelman D, Ludwig M, Macklem P, Martin J, Milic-Emili J, Hantos Z, Hyatt R, Lai-Fook S, Leff A, Solway J, Lutchen K, Suki B, Mitzner W, Paré P, Pride N, Sly P. The use and misuse of Penh in animal models of lung disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004; 31: 373-4.

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

Byers CG, Dhupa N. Feline bronchial asthma: pathophysiology and diagnosis. *Compend contin educ pract vet* 2005; 27: 418-25.

Cocayne CG, Reinero CR, DeClue AE. Subclinical airway inflammation despite high-dose oral corticosteroid therapy in cats with lower airway disease. *J Feline Med Surg* 2011; 13: 558-63.

Cohn LA, DeClue AE, Cohen RL, Reinero CR. Effects of fluticasone propionate dosage in an experimental model of feline asthma. *J Feline Med Surg* 2010; 12: 91-6.

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

Crapo RO. Pulmonary-function testing. *N Engl J Med* 1994; 331: 25-30.

Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, MacIntyre NR, McKay RT, Wanger JS, Anderson SD, Cockcroft DW, Fish JE, Sterk PJ. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 309-29.

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

Epstein A, Godfrey S, Bar-Yishay E, Putilov A, Bark H. Non-invasive measurement of total respiratory compliance and resistance in cats. *Respir Physiol Neurobiol* 2007; 156: 179-86.

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

Foster SF, Martin P. Lower Respiratory Tract Infections in Cats: Reaching beyond empirical therapy. *J Feline Med Surg* 2011; 13: 313-32.

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

Galler A, Shibly S, Bilek A, Hirt RA. Inhaled budesonide therapy in cats with naturally occurring chronic bronchial disease (feline asthma and chronic bronchitis). *J Small Anim Pract* 2013; 54: 531-6.

García-Guasch L, Caro-Vadillo A, Manubens-Grau J, Carretón E, Morchón R, Simón F, Montoya-Alonso JA. Evaluation of pulmonary function variables by using plethysmography in cats with respiratory disease associated to *Dirofilaria immitis*. *Veterinary Parasitology* 2012; 187: 254-8.

García-Guasch L, Caro-Vadillo A, Manubens-Grau J, Carretón E, Camacho AA, Montoya-Alonso JA. Pulmonary function in obese vs non-obese cats. *J Feline Med Surg* 2015; 17: 494-9.

Grotheer M, Hirschberger J, Hartmann K, Castelletti N, Schulz B. Comparison of signalment, clinical, laboratory and radiographic parameters in cats with feline asthma and chronic bronchitis. *J Feline Med Surg* 2020; 22: 649-55.

Hirt RA, Leinker S, Mosing M, Wiederstein I. Comparison of barometric whole body plethysmography and its derived parameter enhanced pause (PENH) with conventional respiratory mechanics in healthy beagle dogs. *Vet J* 2008; 176: 232-9.

Hirt RA, Galler A, Shibly S, Bilek A. Airway hyperresponsiveness to adenosine 5'-monophosphate in feline chronic inflammatory lower airway disease. *Vet J* 2011; 187: 54-9.

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

Kirschvink N, Leemans J, Delvaux F, Snaps F, Marlin D, Sparkes A, Clercx C, Gustin P. 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* 2006a; 172: 446-54.

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

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

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

Laprise C, Laviolette M, Boutet M, Boulet LP. Asymptomatic airway hyperresponsiveness: relationships with airway inflammation and remodelling. *Eur Respir J* 1999; 14: 63-73.

Lee EA, Johnson LR, Johnson EG, Vernau W. Clinical features and radiographic findings in cats with eosinophilic, neutrophilic, and mixed airway inflammation (2011-2018). *J Vet Intern Med* 2020;

Leemans J, Kirschvink N, Clercx C, Snaps F, Gustin P. Effect of short-term oral and inhaled corticosteroids on airway inflammation and responsiveness in a feline acute asthma model. *Vet J* 2012; 192: 41-8.

Lin CH, Lee JJ, Liu CH. Functional assessment of expiratory flow pattern in feline lower airway disease. *J Feline Med Surg* 2014; 16: 616-22.

Lin CH, Wu HD, Lee JJ, Liu CH. Functional phenotype and its correlation with therapeutic response and inflammatory type of bronchoalveolar lavage fluid in feline lower airway disease. *J Vet Intern Med* 2015; 29: 88-96.

Lomask M. Further exploration of the Penh parameter. *Experimental and*

Toxicologic Pathology 2006; 57: 13-20.

Lowe AD, Campbell KL, Graves T. Glucocorticoids in the cat. *Vet Dermatol* 2008; 19: 340-7.

Lundblad LK, Irvin CG, Adler A, Bates JH. A reevaluation of the validity of unrestrained plethysmography in mice. *J Appl Physiol* 2002; 93: 1198-207.

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

Mitsunobu F, Tanizaki Y. The use of computed tomography to assess asthma severity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5: 85-90.

Morris JF. Spirometry in the evaluation of pulmonary function. *West J Med* 1976; 125: 110-8.

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

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

Obase Y, Shimoda T, Kawano T, Saeki S, Tomari S, Izaki K, Fukushima C, Matsuse H, Kohno S. Bronchial hyperresponsiveness and airway inflammation in adolescents with asymptomatic childhood asthma. *Allergy* 2003; 58: 213-20.

Padrid P. Chronic bronchitis and asthma in cats. In: *Current veterinary therapy XIV*. Bonagura JD, ed. Missouri: Saunders Elviesier 2009: 650-8.

Paulin MV, Caney SM, Cosford KL. Online survey to determine client perceptions of feline chronic lower airway disease management: response to therapy, side

effects and challenges encountered. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 0: 1098612X211070988.

Peták F, Habre W, Donati YR, Hantos Z, Barazzone-Argiroffo C. Hyperoxia-induced changes in mouse lung mechanics: forced oscillations vs. barometric plethysmography. *J Appl Physiol* 2001; 90: 2221-30.

Pleasant RA, Hess DR. Aerosol Delivery Devices for Obstructive Lung Diseases. *Respir Care* 2018; 63: 708-33.

Ranu H, Wilde M, Madden B. Pulmonary function tests. *The Ulster medical journal* 2011; 80: 84-90.

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

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

Reinero CR, DeClue AE. Feline tracheobronchial disease. In: *BSAVA Manual of Canine and Feline Cardiorespiratory Medicine*, 2nd edn. Fuentes VL, Johnson LR, Dennis S, eds. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association 2010: 280-4.

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

Reinero CR. Feline Asthma. In: *Veterinary Allergy*, First edn. Noli C, Foster A, Rosenkrantz W, eds. West Sussex: John Wiley & Sohn 2014: 239-45.

Saunders HM, Keith D. Thoracic imaging. In: Textbook of Respiratory Disease in Dogs and Cats: Elsevier 2004: 72-93.

Trzil JE. Feline asthma: diagnostic and treatment update. Vet Clin North Am Small Anim Pract 2020; 50: 375-91.

van den Hoven R. A jack-in-the-box of respiratory research: Is the technique of barometric whole body plethysmography a disappointing surprise? Vet J 2007; 173: 250-1.

Verschoor-Kirss M, Rozanski EA, Sharp CR, Oura TJ, Egan A, Bain P, Knoll J. Treatment of naturally occurring asthma with inhaled fluticasone or oral prednisolone: A randomized pilot trial. Can J Vet Res 2021; 85: 61-7.

IX. DANKSAGUNG

Mein größter Dank gilt meiner Doktormutter **Priv.-Doz. Dr. Bianka Schulz**. Vielen Dank liebe Bianka für Deine einzigartige Betreuung, unermüdliche Unterstützung, Hilfe und Fürsorge, mit welcher die Umsetzung der gesamten Arbeit überhaupt erst ermöglicht wurde. Danke, dass Du immer an unsere Projekte und auch an mich geglaubt hast und vor allem jederzeit mit Rat und Tat zur Seite standest. Danke, dass Du immer ein offenes Ohr hast und mich immer unterstützt. Ich hätte mir keine bessere Doktormutter vorstellen können und bin sehr dankbar, dass Du mich auch während meiner Residency weiterhin betreust.

Auch danke ich allen **Korreferenten** für Ihr Gutachten und die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens.

Des Weiteren bedanke ich mich bei **Jelena Palić** für die hervorragende zytologische Auswertung der BALs und bei **Silke Hecht** für die ausführliche und aufwendige Auswertung der Röntgenbilder. Ihr habt dieser Arbeit mit Eurer Expertise Qualität geschenkt.

Danke auch an **Yury Zablotski** für die Beantwortung der vielen statistischen Fragen und dafür, dass ich jetzt auch ein wenig Statistik verstehe. Ein großes Dankeschön geht auch an **Lina Hörner-Schmid**, die mir einen Teil ihrer Studiendaten zur Verfügung gestellt hat.

Vielen Dank an alle **Mitarbeiter*innen und Freund*innen** der Kleintierklinik – Ihr seid für mich die besten Kolleg*innen und ich freue mich auf die weitere gemeinsame Zeit in, aber auch außerhalb der Klinik mit Euch.

Von ganzem Herzen möchte ich mich bei meiner Familie bedanken: **Meinen Eltern und meinem Bruder**. Ihr seid in jeder Lebenslage für mich da und unterstützt mich bei allem, was ich mir vornehme. Ihr hört nie auf an mich und meine Vorhaben zu glauben und stärkt mir in jeder Lebenslage den Rücken.

Danke auch an **meinen Freund Yannick** für die unermüdliche Geduld und den ausdauernden Support. Danke dafür, dass Du immer Verständnis hast und für mich da bist.

Meinen **Freundinnen und Freunden** möchte ich danken, dass Ihr mir auch in sehr arbeitsreichen Zeiten immer Verständnis und Rückhalt gegeben habt und vor allem mit mir das Leben auch abseits von Plethysmographie und Laptop immer zelebriert.

Zuletzt möchte ich **meiner Hündin Lou** danken, die mir während der Erstellung dieser Arbeit nicht von der Seite gewichen ist und mich in den Pausen immer an die frische Luft und in die Natur gezwungen hat.

Ohne all Eure Hilfe und Unterstützung hätte ich diese Arbeit niemals erfolgreich fertigstellen können.