

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

Einfluss der Akklimatisierungsphase auf Parameter der  
barometrischen Ganzkörper-Plethysmographie und  
allergenspezifische IgE-Serumallergietests bei Katzen mit  
chronisch-entzündlichen Bronchialerkrankungen

von Lina Marion Hörner-Schmid  
aus Schwäbisch Gmünd

München 2025

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

Lehrstuhl für Innere Medizin der Kleintiere

Arbeit angefertigt unter der Leitung von:

Priv.-Doz. Dr. Bianka Schulz



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

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

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Bianka Schulz

Korreferent/en: Priv.-Doz. Dr. Elke Rauch  
Priv.-Doz. Dr. Bettina Wollanke  
Univ.-Prof. Dr. Cornelia A. Deeg  
Priv.-Doz. Dr. Sven Reese

Tag der Promotion: 08. Februar 2025

Meiner Familie

**INHALTSVERZEICHNIS**

<b>I.</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
<b>II.</b>	<b>LITERATURÜBERSICHT (PUBLIKATIONEN).....</b>	<b>3</b>
1.	Herkömmliche Diagnostikmöglichkeiten feliner chronisch-entzündlicher Bronchialerkrankungen: eine Übersicht (Teil 1).....	3
2.	Weiterführende Diagnostikmöglichkeiten feliner chronisch-entzündlicher Bronchialerkrankungen: eine Übersicht (Teil 2).....	18
<b>III.</b>	<b>PUBLIKATIONEN ZU STUDIE 1 UND 2.....</b>	<b>35</b>
1.	Influence of acclimatization time on barometric whole-body plethysmography in cats with lower airway disease .....	35
2.	Serum allergen-specific immunoglobulin E in cats with inflammatory bronchial disease .....	46
<b>IV.</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>60</b>
<b>V.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>73</b>
<b>VI.</b>	<b>SUMMARY .....</b>	<b>75</b>
<b>VII.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>77</b>
<b>VIII.</b>	<b>DANKSAGUNG.....</b>	<b>88</b>

**ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS**

BAL	Bronchoalveolarlavage
BALF	Bronchoalveolarlavage-Flüssigkeit
BWBP	Barometric whole-body plethysmography (barometrische Ganzkörper-Plethysmographie)
CB	chronische Bronchitis
CCD	cross-reactive carbohydrate determinants (kreuzreagierende Kohlenhydratbestandteile)
EA	ELISA Absorbance (Maßeinheit für IgE)
EF25	Expirationsfluss, an dem 25 % des Tidalvolumens ausgeatmet ist
EF50	Expirationsfluss, an dem 50 % des Tidalvolumens ausgeatmet ist
EF75	Expirationsfluss, an dem 75 % des Tidalvolumens ausgeatmet ist
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
et al.	et alii (und andere)
FA	felines Asthma
FBD	feline bronchial disease (feline chronisch-entzündliche Bronchialerkrankungen)
IDT	Intradermaltest
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
IL	Interleukin
MI	gemischte Entzündung
MV	Minutenvolumen
PAU	Pause
PEF	maximaler expiratorischer Spitzenfluss
PEF/EF50	Quotient aus maximalem expiratorischem Spitzenfluss und dem expiratorischen Fluss bei 50 % des ausgeatmeten Volumens
Penh	verstärkte Pause
PIF	maximaler inspiratorischer Spitzenfluss
pTBFVLP	pseudo-tidal breathing flow-volume loop (pseudotidale Atemfluss-Volumen-Schleife)
spp.	Spezies pluralis
T1	Zeitabschnitt 0-10 Minuten
T2	Zeitabschnitt 10-20 Minuten
T3	Zeitabschnitt 20-30 Minuten
Te	Expirationszeit
TH	T-Helfer

---

Ti	Inspirationszeit
Tr	Relaxationszeit
TV	Tidalvolumen

## I. EINLEITUNG

Feline chronisch-entzündliche Bronchialerkrankungen (feline bronchial disease, FBD), zu denen das feline Asthma (FA) und die feline chronische Bronchitis (CB) zählen, gelten als häufigste chronische Atemwegserkrankungen bei Katzen (Padrid 1996). Standardmäßig wird in der Humanmedizin zur Diagnostik bei chronisch-entzündlichen Bronchialerkrankungen die Spirometrie verwendet. Bei dieser Methode der Lungenfunktionsmessung ist jedoch die aktive Mitarbeit des Probanden unabdingbar (Criée et al. 2015). Da eine aktive Mitarbeit von Katzen ohne eine lange Konditionierungsphase nicht erwartet werden kann, wurde in der Tiermedizin die barometrische Ganzkörper-Plethysmographie (barometric whole-body plethysmography, BWBP) bei chronischen Bronchialerkrankungen untersucht. Bei dieser Methode sitzt die Katze unsediert in einer Plexiglasbox, wobei der Atemzyklus der zu untersuchenden Katzen mittels Drucksensoren erfasst wird. Anhand der Messung können verschiedene Parameter der Lungenfunktion abgeleitet werden. Es gibt bereits mehrere Studien, die die Lungenfunktionsmessung mittels BWBP bei Katzen mit Atemwegserkrankungen untersucht haben. Dabei konnte festgestellt werden, dass die BWBP eine gute Option zur Differenzierung zwischen gesunden Katzen und Patienten mit FBD liefert und auch zwischen FA und CB Unterschiede vorliegen (Allerton et al. 2013; Lin et al. 2014; Lin et al. 2015). Es muss jedoch hervorgehoben werden, dass durch diese nicht-invasive Diagnostikmöglichkeit nur indirekte Parameter erhoben werden können. Eine Messung des Lungenvolumens oder des Atemwegwiderstands ist nicht möglich (Hamelmann et al. 1997; Hoffman et al. 1999; Bates et al. 2004; Lomask 2006; Kirschvink 2008). Durch ihren indirekten Charakter unterliegen die Ergebnisse der Messungen mittels BWBP einigen Einflussfaktoren. So konnte ein signifikanter Einfluss auf die Messparameter z.B. durch den zirkadianen Rhythmus, das Gewicht, das Alter und den Body Condition Score festgestellt werden (Kirschvink et al. 2006; Garcia-Guasch et al. 2015). Bisher wurde jedoch noch nicht untersucht, wie sich die Akklimatisierungsphase in der Messkammer auf die Messparameter auswirkt, obwohl diese in den bisherigen Studien stark variiert.

Zum Krankheitskomplex der FBD wurden bisher vor allem das FA und die CB gezählt. Neuere Studien schlagen zudem eine dritte Gruppe mit gemischter

Entzündungsaktivität (MI) vor (Ybarra et al. 2012; Lee et al. 2020a). Bisher ist nicht geklärt, ob es sich bei diesen Klassifizierungen um separate Entitäten oder um unterschiedliche Ausprägungen derselben Erkrankung handelt. Eine Unterscheidung findet bisher auf zytologischer Ebene in Form der zytologischen Untersuchung der Bronchoalveolarlavage-Flüssigkeit statt.

FA gilt als eine Hypersensitivitätsreaktion des Typ I, deren vermittelte Immunreaktion zu einer Ausschüttung von Interleukin-4 (IL-4), IL-5, IL-6 und IL-13 mit anschließender eosinophiler Entzündung führt (Padrid et al. 1995; Dye et al. 1996; Norris Reiner et al. 2004). In diesem Zusammenhang wurden auch allergenspezifische IgE-Reaktionen im Serum von Katzen mit FA untersucht (Buller et al. 2020; van Eeden et al. 2020). So konnte bei 78 % der Katzen mit FA eine Mono- oder Polysensibilisierung festgestellt werden (van Eeden et al. 2020) und in einer Studie signifikant mehr positive IgE-Reaktionen im Vergleich zu gesunden Katzen nachgewiesen werden (Moriello et al. 2007; Buller et al. 2020). Hintergrund dieser Studien ist die Hoffnung auf wirksame Therapiestrategien, wie die allergenspezifische Immuntherapie. Ein Vergleich von allergenspezifischen Serum-IgE-Messungen bei Katzen mit FA, CB und MI wurde bisher nicht unternommen.

Die Ätiologie der CB und der MI wurde in der Tiermedizin bisher nur wenig untersucht. In der Humanmedizin besteht der Verdacht, dass sich eine CB aus einer T-Helfer 17 Zell-Zytokin-Immunantwort entwickelt, was eine neutrophile Entzündung verursacht (Di Stefano et al. 2009; Choy et al. 2015). In bisherigen Studien konnten klinisch, hämatologisch und radiologisch keine Unterschiede zwischen Katzen mit FA und CB festgestellt werden (Grotheer et al. 2020; Lee et al. 2020a).

Die vorliegende Arbeit beschäftigte sich mit zwei Fragestellungen zur Diagnostik bei Katzen mit FBD. Zum einen sollte evaluiert werden, ob die Akklimatisierungsphase in der Messkammer die Ergebnisse der Lungenfunktionsmessung mittels BWBP beeinflusst und welche Parameter in Abhängigkeit von diesem Zeitfaktor bewertet werden müssen (Studie 1). Zum anderen sollten allergenspezifische Serum-IgE-Reaktionen bei Katzen mit unterschiedlichen Ausprägungen von FBD und IgE von gesunden Katzen im Vergleich untersucht werden (Studie 2).

---

## **II. LITERATURÜBERSICHT (PUBLIKATIONEN)**

### **1. Herkömmliche Diagnostikmöglichkeiten feliner chronisch-entzündlicher Bronchialerkrankungen: eine Übersicht (Teil 1)**

*Kleintierpraxis 2021; 66(04): 224-242*

*DOI: 10.2377/0023-2076-66-224*

Übersichtsartikel

Kleintierpraxis, veröffentlicht

Abdruck mit Genehmigung der Schlüterschen Fachmedien GmbH





## Fortbildung

DOI 10.2377/0023-2076-66-224

Medizinische Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

# Herkömmliche Diagnostikmöglichkeiten feliner chronisch-entzündlicher Bronchialerkrankungen: eine Übersicht (Teil 1)

**Lina Hörner, Bianka Schulz**

Korrespondenzadresse: L.Hoerner@medizinische-kleintierklinik.de

**Zusammenfassung** Feline chronisch-entzündliche Bronchialerkrankungen stellen bei Katzen eine häufige Problematik dar. Ihnen können das feline Asthma und die chronische Bronchitis zugeordnet werden, wobei auch Mischformen vorkommen können. Dem felinen Asthma wird eine Grundkomponente einer Hypersensitivitätsreaktion vom Typ I zugeschrieben. Bei der chronischen Bronchitis ist die Genese noch nicht geklärt. Klinisch zeigen betroffene Katzen vor allem Husten und Dyspnoe, hervorgerufen durch eine übermäßige Schleimsekretion in den Atemwegen, Ödem der Schleimhaut und Spasmus der Bronchialmuskulatur, was zu einem eingengten Luftstrom führt. Verschiedene diagnostische Maßnahmen können erfolgen, um eine feline chronisch-entzündliche Bronchialerkrankung nachzuweisen und gleichzeitig andere, vor allem infektiöse Probleme differenzialdiagnostisch auszuschließen. Dieser Artikel gibt in zwei Teilen eine Übersicht zu etablierten und neueren Diagnostikmethoden.

**Schlüsselwörter** Respirationstrakt, felines Asthma, chronische Bronchitis, Husten, Dyspnoe

## Einleitung

Viele verschiedene Bezeichnungen sind Ausdruck der kontroversen Diskussionen, die zur Klassifizierung von Bronchialerkrankungen bei der Katze geführt werden. Diese umfassen: feline lower respiratory tract disease, feline bronchial disease, feline chronic bronchitis, feline asthma, chronic bronchial disease, bronchopulmonary disease, chronic inflammatory lower airway disease, feline lower airway disease, feline allergic asthma, extrinsic asthma, eosinophilic bronchitis und immune-mediated airway disease (Dye et al. 1996, Foster et al. 2004c, Hirt et al. 2011, McKiernan et al. 1993, Padrid 2000, Reinero et al. 2011). Am meisten verbreitet ist jedoch die Einteilung in felines Asthma (FA) und chronische Bronchitis (CB); man geht davon aus, dass ca. 1 % aller Katzen betroffen ist (Padrid 1996). Nicht alle Katzen lassen sich jedoch zytologisch eindeutig einem der beiden Krankheitsbilder zuordnen und es können auch Mischentzündungstypen auftreten. Deshalb werden in diesem Artikel FA, CB und Mischentzündungstypen zusammenfassend als feline chronisch-entzündliche Bronchialerkrankungen („Feline bronchial disease“, FBD) bezeichnet.

## Traditional methods to diagnose feline chronic inflammatory bronchial disease: an overview

**Summary** Feline chronic inflammatory bronchial disease is a common problem in cats. It can be classified into feline asthma and feline chronic bronchitis, although mixed forms can occur. A type-I-hypersensitivity-reaction is thought to be involved in the aetiology of feline asthma. In chronic bronchitis the aetiology has not yet been clarified. Affected cats commonly show coughing and dyspnoea, caused by excessive mucous secretion in the airways, oedema of the mucous membranes and spasm of the bronchial wall muscles, resulting in a restricted airflow. Various diagnostic tests can be performed to establish a diagnosis of feline chronic inflammatory bronchial disease and to exclude differential diagnose, primarily infectious problems. This article presents an overview of established and new diagnostic methods in two parts.

**Keywords** respiratory tract, feline asthma, chronic bronchitis, cough, dyspnoea

Bisher wurde oft keine Unterscheidung zwischen FA und CB durchgeführt, da vor allem über die CB nur wenige Informationen vorlagen. Manche Autoren waren jedoch der Meinung, dass sich beide Erkrankungstypen nicht nur anhand der Art der Entzündungszellen in der BALF-Zytologie, sondern auch hinsichtlich der Prognose unterscheiden würden (Padrid 2000). FA steht im Verdacht, durch eine Hypersensitivitätsreaktion vom Typ I durch inhalierte Allergene ausgelöst zu werden, die zur Kontraktion der glatten Muskulatur und zur Atemwegsentzündung führt (Moses und Spaulding 1985). Deshalb könnte eine konkrete Diagnosestellung im Hinblick auf weitere Behandlungsmöglichkeiten wichtig sein, da mittlerweile große Fortschritte in Bezug auf allergische Behandlungsstrategien gemacht wurden.

CB und auch Mischentzündungstypen sind bisher wenig erforscht. Es wird angenommen, dass eine CB sekundär nach einem früheren Atemwegsinsult auftritt, wie z. B. nach Atemwegsinfektion oder Inhalation von Reizstoffen (Trzil und Reinero 2014). Eine Differenzierung von FA und CB gelingt nur, wenn das gesamte Bild (klinische Symptome, Röntgenbefunde, Laborparameter, zytologi-



sche Untersuchung von respiratorischen Sekreten usw.) betrachtet wird (Grotheer et al. 2019). Meist gelingt es mit diesen etablierten Untersuchungsmethoden auch, eine FBD von anderen Atemwegserkrankungen zu unterscheiden.

Es existiert kein klinischer pathognomonischer Befund als Indikator für das Vorliegen einer FBD (Venema et al. 2013). Ein Mindestmaß an Diagnostik stellt eine ausführliche respiratorisch orientierte Anamnese, eine klinische und hämatologische Untersuchung, Thoraxröntgen, bei Freigängern eine Kotuntersuchung auf Lungewürmer und optimalerweise eine Bronchoalveolarlavage (BAL) mit zytologischer und bakteriologischer Untersuchung (inklusive Untersuchung auf Mykoplasmen) dar. Zusätzlich sollte ein klinisches Ansprechen auf etablierte Therapieformen wie Kortikosteroide und ggf. Bronchodilatoren erfolgen (Foster und Martin 2011).

Weiterhin können je nach Einzelfall auch eine kardiologische Untersuchung, eine Bronchoskopie, eine Computertomografie der Atemwege, Allergiediagnostik und ein Lungenfunktionstest mit/ohne Provokationsprobe indiziert sein (Adamama-Moraitou et al. 2004).

### Differenzialdiagnosen

Eine FBD stellt immer eine Ausschlussdiagnose dar. Es gilt die Devise „rule out other diseases“ (Trzil und Reiner 2014). Bei Katzen mit Dyspnoe müssen zusätzlich weitere Differenzialdiagnosen beachtet werden als für Katzen, die nur mit Husten vorgestellt werden.

Differenzialdiagnostisch kommen bei Katzen mit Husten eine Infektion der Atemwege (durch Viren, Bakterien, Parasiten, sehr selten Pilze), außerdem degenerative, traumatische, neoplastische oder auch gastrointestinale Erkrankung und ein respiratorischer Fremdkörper infrage. Auch eine Pleuralspalterkrankung wie ein Thoraxerguss, ein Pneumothorax oder eine Hernie können in seltenen Fällen Husten auslösen, gehen jedoch meist auch mit Dyspnoe einher. Bei Katzen, die mit Dyspnoe vorgestellt werden, muss an eine kardiale Erkrankung, eine oben genannte Pleuralspalterkrankung, eine Anämie, eine ZNS-Erkrankung (durch Tumor, Entzündung, Trauma) oder an einen reaktiven Mechanismus (Fieber, Schmerzen, Stress, Hyperthyreose) gedacht werden (Ettinger et al. 2017).

Da eine Immunsuppression generell für Infektionen prädisponiert, ist die Wahrscheinlichkeit, an einer infektiösen Pneumonie zu erkranken, höher für Katzen mit FeLV- oder FIV-Infektion. Daher wird ein Test auf diese Retrovirusinfektionen empfohlen (Dear 2020).

### Diagnostik

#### Anamnese

Die meisten Katzen mit FBD werden aufgrund von paroxysmalem Husten vorgestellt (Grotheer et al. 2019). Etwa ein Drittel der Katzen kommt als Notfall im „Status asthmaticus“ mit akuter Atemnot (Grotheer et al. 2019). Besitzer beobachten während der Dyspnoe-Phasen Hypersalivation, Maulatmung, orthopnoische Haltung (in sternaler Liegeposition, Ellbogen bilateral abduzierend), erschwerte abdominale Atmung vor allem bei Expiration und teilweise auch eine Zyanose. Einige Katzen mit akuter Dyspnoe werden auch ohne eine chronische respiratorische Vorgeschichte vorgestellt (Adamama-Moraitou et al. 2004).

Hinweisend auf eine FBD können Symptome wie abnormale Atemgeräusche („Giemen“), Polypnoe/Dyspnoe, vermindertes Aktivitätsniveau (Grotheer et al. 2019), seltener Gewichtsverlust (Hahn et al. 2018), Inappetenz, Hautprobleme/Juckreiz, Augenausfluss, und Lethargie sein (Adamama-Moraitou et al. 2004).

Infolge des Hustens können auch Würgen und Erbrechen auftreten, was für die Besitzer oft als Hinweis auf eine gastrointestinale Erkrankung eingeschätzt wird. Auch subtile Symptome wie Unruhe können auftreten (Grotheer et al. 2019).

Neben den klassischen klinischen Anzeichen kann auch eine Symptomatik der oberen Atemwege wie Niesen (Grotheer et al. 2019), Nasenausfluss oder ein Stridor der oberen Atemwege auftreten (Hahn et al. 2018). Dabei wurde Nasenausfluss in einer Studie signifikant häufiger bei Katzen mit CB als bei Katzen mit FA beschrieben (Grotheer et al. 2019). Die Rolle von Erkrankungen der oberen Atemwege in Zusammenhang mit FBD ist noch weitgehend ungeklärt (Venema et al. 2013).

Wichtig bei der Anamneseerhebung, auch zum Ausschluss weiterer Differenzialdiagnosen, ist die Fragestellung, ob es sich bei der Katze um einen Freigänger handelt, ob die Katze Tabakrauch oder Feinstaub ausgesetzt ist und ob ein Auslandsvorbericht vorliegt (Byers und Dhupa 2005).

Zusätzlich sollte ein genauer Medikamentenvorbericht erfragt werden. Ein vorheriges Ansprechen auf Kortikosteroide spricht eher für eine FBD als für eine andere Grundkrankheit.

### Klinische Untersuchung

Vor der Manipulation der Katze muss auf ihre Atmung geachtet werden, da durch den Stress der Untersuchung die Atemfrequenz verfälscht werden kann. Oft sind die Katzen allerdings schon durch den Transport und die ungewohnte Umgebung gestresst, sodass die Atemfrequenz optimalerweise zu Hause in Ruhe durch den Besitzer bestimmt werden sollte. Bei manchen Katzen mit FBD fallen bereits bei Beobachtung im Transportkorb eine verlängerte und erschwerte Expiration und betont abdominale Atmung auf. Diese muss jedoch nicht immer mit einer erhöhten Atemfrequenz einhergehen.

Um ein Atemgeräusch sicher zu diagnostizieren, kann es laut manchen Autoren helfen, bei einem stabilen Patienten ohne Dyspnoe die Nasenlöcher zuzuhalten, um damit eine forcierte Atmung auszulösen (Mardell 2007). Eine Auskultation über der Trachea hilft, zwischen einem aus den oberen Atemwegen fortgeleiteten oder einem Atemgeräusch der unteren Atemwege zu unterscheiden (Dye 1992).

Bei der Auskultation fallen in vielen Fällen pathologische respiratorische Atemgeräusche auf (Grotheer et al. 2019). Vor allem sind verstärkt bronchovesikuläre Geräusche hörbar (Hahn et al. 2018). Ein Knistern und Keuchen kann bei der Auskultation durch überschüssigen Schleim, eine Bronchokonstriktion (Hahn et al. 2018), aber auch durch ein Emphysem (Mardell 2007) entstehen. Bei 41 % der Katzen wurde in einer Studie eine unauffällige Auskultation beschrieben (Adamama-Moraitou et al. 2004).

Zusätzlich sollte auf die Symmetrie des Thorax während der Atemarbeit geachtet werden. Durch die Überblähung der Lunge kann ein vergrößerter, tonnenförmiger Thorax auftreten, welche jedoch besser auf einer Röntgenaufnahme darstellbar ist (Bauer und Thomas 1983). Im Zuge der Erkrankung kann es weiterhin zu einer verringerten Kompressibilität des Thorax kommen (Dye et al. 1996). ▶





## Fortbildung

In der klinischen Untersuchung sollte auch die Bestimmung des Body Condition Score nicht vergessen werden. In der Humanmedizin gibt es mehrere Studien, die zeigen, dass Adipositas ein Risikofaktor für humanes Asthma ist (Beuther und Sutherland 2007, Chen et al. 2013, Liu et al. 2015). In der Tiermedizin konnte Übergewicht ebenfalls als prädisponierender Faktor für FBD ermittelt werden (Teng et al. 2018). Außerdem zeigten gesunde adipöse Katzen in einer Studie eine eingeschränkte Lungenfunktion (Garcia-Guasch et al. 2015).

Differenzialdiagnostisch sollte auch auf verminderte Lungengeräusche geachtet werden, die durch Thoraxerguss, Pneumothorax, Bullae, Weichteilgewebe oder Lungenkonsolidierung mit Atemwegsobstruktion hervorgerufen werden können. Kehlkopf und Hals sollten auf Schwellungen untersucht werden.

Eine vorsichtige Lungenperkussion erfordert viel Übung, kann aber durch Schalldämpfung Hinweise auf eine konsolidierte Lunge, einen Thoraxerguss oder eine Masse geben. Eine verstärkte Resonanz kann auf ein Emphysem oder einen Pneumothorax hinweisen.

Besondere Beachtung sollte auch den oberen Atemwegen (Nasenhöhle, Nasenausfluss und Oropharynx) gewidmet werden (Bauer und Thomas 1983). Eine Obstruktion im Bereich von Nasenhöhle, Pharynx und Larynx verursacht meist ein deutliches oberes Atemgeräusch und eine inspiratorische Dyspnoe. Eine gemischte Dyspnoe kann für eine interstitielle Lungenerkrankung sprechen, während eine bronchiale Erkrankung zu einer expiratorischen Dyspnoe führt. So können klinisch bereits Hinweise auf die Erkrankungslokalität gefunden werden.

Zwischen dem klinischen Krankheitsstadium und den Befunden der klinischen und radiologischen Untersuchung und dem Ansprechen auf Therapie konnte in einer Studie kein Zusammenhang festgestellt werden (Adamama-Moraitou et al. 2004).

### Ausschluss kardialer Erkrankungen

Bei Katzen, die apathisch sind und Dyspnoe zeigen, sollte differenzialdiagnostisch auch an eine kardiale Erkrankung gedacht werden (Dye 1992). Bei Katzen, die Husten zeigen, ist eine kardiale Grunderkrankung als Ursache für den Husten unwahrscheinlich (Moise et al. 1989). Diese Tatsache unterscheidet Katzen damit auch signifikant von Hunden, bei denen Husten, aufgrund des vergrößerten linken Vorhofs, ein Symptom einer Herzerkrankung sein kann. Dennoch können Katzen infolge einer dekompensierten Herzerkrankung einen Thoraxerguss entwickeln, der zu Husten führt.

Bei der kardialen Auskultation sollte auf Arrhythmien (Galopprrhythmus), eine Tachykardie oder ein Herzgeräusch geachtet werden (Hirt 2003). Eine unauffällige Auskultation schließt eine kardiale Erkrankung bei der Katze jedoch nicht aus (Mardell 2007). Eine abnormale Pulsation der Jugularvene kann ein Zeichen für eine primäre oder sekundäre Rechtsherzerkrankung der Lunge (Cor pulmonale) sein (Bauer und Thomas 1983).

Vor allem Katzen, die mit einer Hypothermie vorgestellt werden, sollten kardiologisch untersucht werden. In der Regel sind die Patienten mit FBD normotherm oder stressbedingt leicht hypertherm (Byers und Dhupa 2005).

### Hämatologie und klinische Chemie

Die auffälligste hämatologische Veränderung bei Katzen mit FBD ist in 20–57 % der Fälle eine Eosinophilie (Adamama-Moraitou et al. 2004, Corcoran et al. 1995, Dye et al. 1996, Nafe et al. 2010). Die

Eosinophilie ist jedoch keine pathognomonische Veränderung (Hahn et al. 2018) und kann höchstens einen Hinweis geben (Hirt 2003). Eine Eosinophilie trat bei Katzen mit FA in einer Studie signifikant häufiger auf als bei Katzen mit CB und könnte damit Hinweise auf die zugrunde liegende Ätiologie liefern (Grotheer et al. 2019).

Bei einigen Katzen fiel eine Neutrophilie (Nafe et al. 2010) oder eine Polyzytämie (bei 4 %) auf (Adamama-Moraitou et al. 2004), die sich durch eine chronische Hypoxämie erklären lässt (Grotheer et al. 2019). Zeigt das Blutbild eine auffällige Linksverschiebung, sollte eher an eine bakterielle Ursache gedacht werden.

Bei 14–33 % der Katzen lag in der Serumchemie eine Hyperproteinämie vor, was auf eine immunologische Reaktion, möglicherweise durch Bildung allergenspezifischer Antikörper, hindeutet (Adamama-Moraitou et al. 2004, Moise et al. 1989, Nafe et al. 2010).

Der point-of-care ELISA zur Messung des NT-proBNP (N-terminal pro B-type natriuretic peptide) in Blut oder Thoraxerguss stellt eine gute Möglichkeit dar, um eine kardiale von einer nicht-kardialen Erkrankung zu unterscheiden (Machen et al. 2014, Wurtinger et al. 2017). Dabei betragen die Sensitivität 90,2 % und die Spezifität 87,9 % in Blutproben (Fox et al. 2009).

### Parasitologische Untersuchung

Parasiten, die bei Katzen zu einer respiratorischen Symptomatik führen können, sind: *Aelurostrongylus abstrusus* (Lungenwürmer), *Dirofilaria immitis* (Herzwürmer), *Paragonimus kellicotti*, *Eucoleus aerophila*, intestinale Nematoden, aber auch Ascariden (Adamama-Moraitou et al. 2004, Dye et al. 1996).

In Deutschland betrug die Prävalenz für Lungenwürmer in einer älteren Studie 5,6 % (Taubert et al. 2009) und stieg damit im Vergleich zu vorangegangenen Studien und Jahren (Barutzki und Schaper 2003, Epe et al. 2004). Dabei spielt vor allem der Katzenlungenwurm *Aelurostrongylus (A.) abstrusus* eine wichtige Rolle. Die höchste Sensitivität zum Nachweis einer Infektion mit *A. abstrusus* lieferte mit 84 % die Kotuntersuchung mittels Baermann-Technik (Larvenauswanderungsverfahren) und wurde bisher als Goldstandard angesehen (Moskvina 2018). Bei der Kotuntersuchung sollte auf eine Verwechslungsgefahr mit anderen Metastrongyliden geachtet werden (Pennisi et al. 2015). Die Untersuchung sollte möglichst aus einer Sammelkotprobe (drei verschiedene Proben) erfolgen. Um auch andere Parasiten zu erfassen, sollte immer zusätzlich eine Flotation durchgeführt werden. Bei reinen Wohnungskatzen ist eine Infektion mit *A. abstrusus* aufgrund des parasitären Entwicklungszyklus mit Zwischenwirten unwahrscheinlich.

Die zytologische Untersuchung einer BAL-Probe ist eine weitere Möglichkeit zur Detektion von Lungenwürmern, zeigte jedoch in einer aktuellen Studie eine geringe Sensitivität zur Differenzierung von einer FBD (Crisi et al. 2019). Experimentell zeigte sich die PCR aus Rachenabstrichen bei infizierten Katzen als sensitive Nachweismethode (Traversa et al. 2008), die in Deutschland in einem kommerziellen Labor angeboten wird. Da es diagnostisch manchmal schwierig sein kann, eine Infektion mit *A. abstrusus* sicher auszuschließen (Traversa und Guglielmini 2008), kann bei starkem Verdacht eine empirische Behandlung indiziert sein (Trzil und Reiner 2014). Eine Diagnostik oder eine Entwurmung sollte in jedem Fall vor der weiterführenden Diagnostik durchgeführt werden. ▶



## Fortbildung

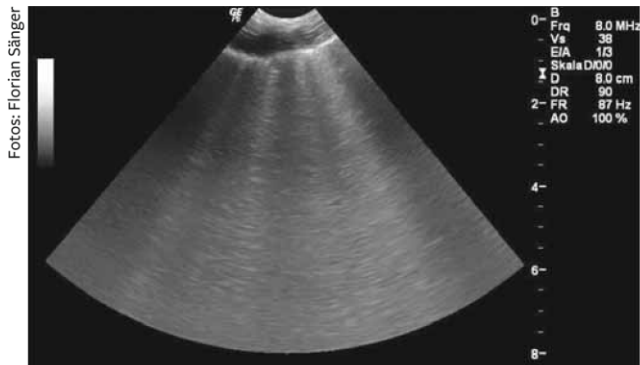


Abb. 1: B-Lines in der sonografischen Thorax-Untersuchung einer Katze mit kardialen Lungenödem

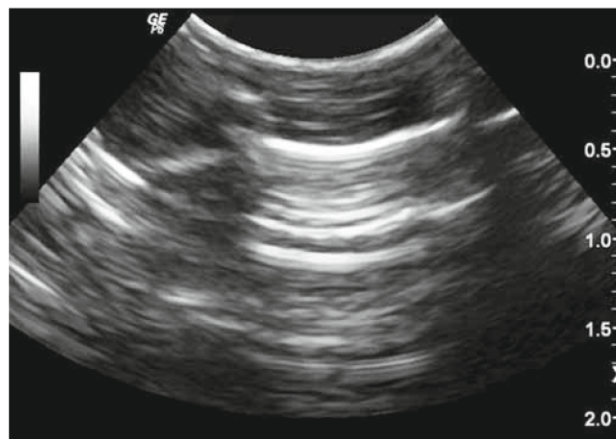


Abb. 2: A-Lines in der sonografischen Thorax-Untersuchung einer gesunden Katze

*Eucoleus aerophila* (früher *Capillaria aerophila*) ist ein weltweit vorkommender Parasit der Atemwege. *Eucoleus* zeigt eine geringe Wirtsspezifität und dadurch zoonotisches Potenzial (Pennisi et al. 2015). Bei der Kotuntersuchung (Flotation) muss beachtet werden, dass die Eier mit denen von *Trichuris* verwechselt werden können (Traversa et al. 2009).

*Dirofilaria immitis* sind in warmen und tropischen Regionen, wie den USA, Kanada und Südeuropa endemisch und können bei befallenen Katzen eine Herzwurm-assoziierte Lungenerkrankung (HARD) auslösen. Daher sollte diese Infektion bei Katzen mit Auslandsvorbericht differenzialdiagnostisch immer beachtet werden (Mardell 2007). Auch reine Wohnungskatzen können in endemischen Gebieten von einer Infektion betroffen sein (Dillon et al. 2008). Die Diagnose einer Dirofilariose kann durch einen Antigen- und/oder Antikörper-ELISA gestellt werden (Byers und Dhupa 2005). Der Antikörper-ELISA beweist keine akute Infektion und gibt daher nur Hinweise auf eine Infektion. Der Antigen-ELISA reagiert auf ein Antigen aus dem Fortpflanzungstrakt des Weibchens und ist deshalb bei rein männlicher oder bei geringer Wurmlast falsch negativ, nur ein positiver Antigen-ELISA gilt als diagnostisch. Beide ELISA in Kombination liefern das beste Ergebnis, weisen allerdings keine Infektion mit unreifen Parasitenstadien nach. Weiterhin kann ein Knott-Test auf Mikrofilarien durchgeführt werden. Dieser ist selten positiv, dann allerdings beweisend (Lee und Atkins 2010). Mittels Echokardiografie können Herzwürmer in den Lungenarterien nachgewiesen werden (DeFrancesco et al. 2001). Eine echokar-

diografische Untersuchung zur Detektion von Herzwürmern hat bei der Katze eine höhere Empfindlichkeit als beim Hund (Lee und Atkins 2010).

### Thorax-Ultraschall

Ein Thorax-Ultraschall stellt in Form eines „thorax-focused assessment with sonography for trauma“ (T-Fast) ein schnelles und nichtinvasives Mittel zur Diagnostik von intrathorakalen Veränderungen vor allem beim Notfallpatienten dar. Er wird vor allem bei stark dyspnoischen Patienten eingesetzt, die zu instabil für eine röntgenologische Untersuchung sind. Die Sensitivität des T-Fast ist jedoch stark von der Erfahrung des Untersuchers abhängig (erfahrener Untersucher 93 % versus unerfahrener 45 %), was am Beispiel des Pneumothorax festgestellt werden konnte (Lisciandro et al. 2008).

Der Ultraschall kann die luftgefüllte Lunge nicht durchdringen, aber pathologische Veränderungen bilden ein akustisches Fenster. Eine ausführliche Ultraschalluntersuchung des Thorax kann helfen, Erkrankungen der Thoraxwand, der Pleura, des Mediastinums, der peripheren Lunge und des Zwerchfells darzustellen (Larson 2009). Vor allem ein Pneumothorax, Perikard- und Thoraxerguss können dargestellt werden (Lisciandro et al. 2008). Ultraschall-gestützt können betroffene Bereiche (Flüssigkeit, konsolidiertes Lungengewebe, Massen) punktiert werden und so zur Diagnose führen (Tidwell 1998). Die Punktion sollte jedoch nur in Sedation, nach Stabilisierung und durch erfahrene Tierärzte durchgeführt werden. Mithilfe des T-Fast (durch Darstellung der B-Linien/B-Lines) in Kombination mit einer NT-proBNP-Messung kann eine kardiale von einer nicht-kardialen Dyspnoe unterschieden werden (Louvet und Bourgeois 2008, Ward et al. 2018). B-Linien (► Abb. 1) werden auch „Ring-Down-Artefakte“ genannt und haben in Form von vertikalen Linien, die von der Pleura ausstrahlen, ein Kometenschweif-ähnliches Aussehen. Sie weisen auf eine interstitiell-alveoläre Lungenanomalie hin (Volpicelli et al. 2012). Zeitgleich kann eine Beurteilung des Herzens (LA/Ao) erfolgen, um Stauungserscheinungen und damit ein kardiales Lungenödem von primär respiratorischen Erkrankungen abzugrenzen. Ein unauffälliger T-Fast-Befund schließt Erkrankungen wie eine Aspirationspneumonie, ein Lungenödem, eine Lungenblutung, einen Pneumothorax oder eine thorakale Masse nicht aus.

In der Humanmedizin konnte das sonografische „Nude-Muster“ mit Asthma und COPD in Zusammenhang gebracht werden. Das „Nude-Muster“ zeichnet sich unter anderem durch „A-Linien“ aus (Lichtenstein 2015). Die Pleura erscheint im Ultraschall als horizontale weiße Linie. Die A-Linien (► Abb. 2) stellen Wiederholungen der Pleuralinie dar, die distal ebenfalls als horizontale Linien sichtbar sind (Volpicelli et al. 2012).

### Thorax-Röntgen

Das röntgenologische Erscheinungsbild einer FBD ist nicht pathognomonisch, kann aber Rückschlüsse auf verschiedene Differenzialdiagnosen geben (Reinero et al. 2019). So wurde das Röntgen zum Ausschluss von Erkrankungen des Pleuralspalts und mediastinalen Erkrankungen empfohlen (Corcoran et al. 1995). Mittlerweile wird vor allem bei Notfallpatienten häufig auch der Ultraschall zum Ausschluss von Erguss oder Herzerkrankungen herangezogen. Auch auf vasculäre Veränderungen hin sollten die Röntgenbilder ►





## Fortbildung

Fotos: Blanka Schulz



**Abb. 3:** Bronchointerstitielles Lungenmuster einer Katze mit feliner chronisch-entzündlicher Bronchialerkrankung auf einer Röntgenaufnahme des Thorax (laterolateraler Strahlengang, rechtsanliegend)

betrachtet werden, um Rückschlüsse auf Stauungserscheinungen oder Herzwürmer zu erhalten (Adamama-Moraitou et al. 2004). Ein Fremdkörper lässt sich anhand des Röntgenbilds meist nicht ausschließen (Dear 2020).

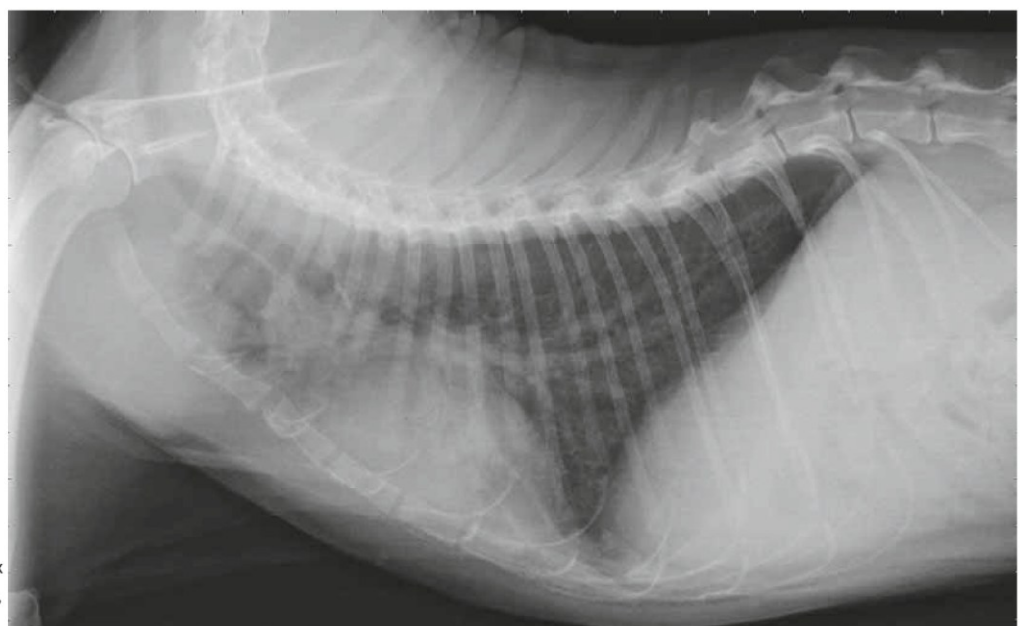
Generell ist die Bewertung einer Thoraxröntgenaufnahme stark vom Untersucher und der Qualität der Aufnahme abhängig, wobei die Diagnosestellung mit dem steigendem Schweregrad der Erkrankung genauer wird (Gadbois et al. 2009).

Bei FBD tritt in den meisten Fällen eine bronchiale oder bronchointerstitielle Lungenzeichnung auf (▶ Abb. 3 und 4) (Reinero et al. 2019), die durch „Doughnuts“ und „Tramlines“ gekennzeichnet ist (Padrid 2009). Seltener tritt auch eine interstitielle (van Eeden et al. 2020) oder alveoläre Lungenzeichnung (▶ Abb. 5) auf (Adamama-Moraitou et al. 2004). Bei einem verstärkt interstitiellen und/oder alveolären Muster sollte differenzialdiagnostisch an eine parasitäre Erkrankung, eine Pneumonie, ein kardiales Lungenödem oder auch an eine Neoplasie gedacht werden (Mardell 2007). Bei der Beurteilung der Röntgenaufnahmen



**Abb. 4:** Bronchointerstitielles Lungenmuster einer Katze mit feliner chronisch-entzündlicher Bronchialerkrankung auf einer Röntgenaufnahme des Thorax (ventrodorsaler Strahlengang)

muss auch das Alter der Katzen beachtet werden, da junge Katzen physiologischerweise eine geringere Lungenzeichnung aufweisen als ältere Katzen (Kirschvink et al. 2007). Bei manchen Katzen mit FBD zeigen sich ein lückenhaftes alveoläres Muster („patchy alveolar pattern“) oder undefinierte knötchenförmige Trübungen („ill-defined nodular opacities“) (Reinero et al. 2019). ▶



**Abb. 5:** Alveoläres Lungenmuster mit Aerobronchogrammen bei einer Katze mit Pneumonie auf einer Röntgenaufnahme des Thorax (laterolateraler Strahlengang, rechtsanliegend)



## Fortbildung



Foto: Bianka Schulz

**Abb. 6:** Atelektase des rechten Mittellappens bei einer Katze mit feliner chronisch-entzündlicher Bronchialerkrankung auf einer Röntgenaufnahme des Thorax (ventrodorsaler Strahlengang)

Bei ca. 25 % der Katzen wurde in Studien ein normales radiologisches Erscheinungsbild beschrieben (Gadbois et al. 2009). 94 % der Katzen mit FA und 91 % der Katzen mit CB zeigten in einer aktuellen Studie ein abnormales röntgenologisches Lungenmuster (Grotheer et al. 2019). Weiterhin können bei FBD Bronchiektasien röntgenologisch darstellbar sein (Reinero et al. 2019). Eine Bronchiektasie kann sich durch ein zylindrisches Muster oder „saccular pattern“ bemerkbar machen, aber ein unauffälliges röntgenologisches Bild schließt eine Bronchiektasie nicht aus (Norris und Samii 2000).

Es kann sowohl Hypo- als auch Hyperinflation der Lunge beobachtet werden (Reinero et al. 2019). Die Hyperinflation ist als „air trapping“ bekannt und am besten auf der laterolateralen Aufnahme zu beurteilen. Das „air trapping“ ist durch die Abflachung und Kaudalverschiebung des Zwerchfells gekennzeichnet (Padrid 2009) und durch das übermäßig konvexe Erscheinungsbild des Thorax (Gadbois et al. 2009). Ein Emphysem muss sich auf einer Röntgenaufnahme nicht immer durch eine Hyperinflation bemerkbar machen (Norris et al. 2002).

Bei einigen Katzen mit FBD kommt es zu einer Atelektase des rechten mittleren Lungenlappens (▶ Abb. 6) (Corcoran et al. 1995). Die Atelektase entsteht durch eine starke, der Schwerkraft folgende Schleimansammlung. Sie kann am besten in der ventrodorsalen oder dorsoventralen Aufnahme beurteilt werden, wo vor allem eine Verlagerung des Herzens nach rechts durch eine Mediastinalverlagerung sichtbar ist. Grund dafür ist, dass das Herz den Platz des atelektatischen Lungenlappens einnimmt (Padrid 2009).

Bei akuter Atemnot ist häufig Aerophagie sichtbar, weil Luft abgeschluckt wird (Gadbois et al. 2009). Auch auf die Rippen sollte bei Atemnot geachtet werden, da bei schwerer Erkrankung die Wucht des Hustens und/oder der Dyspnoe zu einer Rippenfraktur führen kann (Mardell 2007).

Eine Vergleichbarkeit des Schweregrads der Erkrankung mit der Ausprägung der radiologischen Abweichungen ist umstritten (positive Korrelation: Corcoran et al. 1995, Kirschvink et al. 2007; keine Korrelation: Reinero 2011). Das röntgenologische Bild verbesserte sich in einer Studie acht Wochen nach Therapie nur in Bezug auf das interstitielle Muster. Das bronchiale Lungenmuster änderte sich kaum (Kirschvink et al. 2006).

### Computertomografie (CT)

Die CT kann einen wichtigen, wenig invasiven Nachweis einer FBD liefern (Reinero et al. 2019), dennoch sind auch CT-basierte Veränderungen nicht pathognomonisch für eine FBD. Eine CT-Untersuchung der Lunge weist eine höhere Sensitivität auf als eine röntgenologische Untersuchung (Oliveira et al. 2011a).

Typische beschriebene Anzeichen einer Bronchialerkrankung in der CT sind „Tree-in-bud“-Muster und peribronchiale Milchglastrübungen (Hooi et al. 2018).

Die Bronchiolen sind in physiologischem Zustand zu klein, um mit einer hochauflösenden Computertomografie (HRCT) dargestellt zu werden (Berniker und Henry 2016). Bei einer pathologischen Verdickung oder einem intraluminalen Verstopfen der Bronchiolen können diese aber visualisiert werden (Masseau et al. 2015). Das Tree-in-bud-Muster ergibt sich aus den verdickten Bronchiolen, die sich aufgabeln und durch vertikale und horizontale Anschnitte ein „Baummuster mit Knospen“ darstellen (Wormanns und Hamer 2015). Es ist am häufigsten in den peripheren Lungenanteilen zu sehen (Hahn et al. 2018).

Die Bronchialwand stellt sich bei Katzen mit einer Erkrankung der unteren Atemwege erheblich dicker dar als bei Katzen mit anderen nicht-bronchialen Erkrankungen, wie einer Neoplasie oder Kardiomyopathie (Oliveira et al. 2011a). Zur objektiven Bewertung der Bronchialwanddicke können die Bronchialwand mit dem Bronchialdurchmesser (TD-Verhältnis) und die Bronchialwand mit der Pulmonalarterie (TA-Verhältnis) ins Verhältnis gesetzt werden. Das TD- und TA-Verhältnis ist bei asthmatischen Katzen signifikant größer als bei gesunden Katzen (Won et al. 2017). Bei Katzen mit einer Bronchialerkrankung kann im Vergleich zu gesunden Kontrollkatzen außerdem eine größere Lungenheterogenität beobachtet werden (Masseau et al. 2015). Wie bereits beim Röntgen kann in der CT bei einigen Katzen eine lobäre Atelektase des rechten Mittellappens dargestellt werden (Hahn et al. 2018).

Als ein indirekter Prozess der Atemwegsobstruktion tritt vor allem in der Expiration (Edwards et al. 2015) ein Mosaikmuster des Lungenparenchyms durch Lufteinschlüsse (air trapping) auf (Berniker und Henry 2016). Eine pulmonäre Hyperinflation lässt sich röntgenologisch oft besser darstellen als in der CT (Hahn et al. 2018). Mithilfe einer CT können Bronchiektasien sicher nachgewiesen werden (Oliveira et al. 2011b).

Bei Katzen mit FBD waren am häufigsten der rechte kraniale und der rechte kaudale Lungenlappen von den oben genannten Veränderungen betroffen (Hahn et al. 2018).

Mithilfe von Apnoe-Phasen während der Narkose kann die Unterscheidung zwischen asthmatischen und gesunden Katzen erleichtert werden, da bei wachen Katzen eine Bewegungsunschärfe zu einer Unterschätzung von parenchymalen Läsionen führt und die bronchiale Wanddicke schlecht beurteilt werden kann (Masseau





## Fortbildung

et al. 2015). Ein Nachteil der CT-Untersuchung in Narkose kann die Atelektasenbildung sein (Dear 2020). Daher hat sich die Arbeitsgruppe um Oliveira mit einem Positionierungsgerät beschäftigt, das eine CT-Durchführung bei einer wachen (und damit auch bei schwer erkrankten) Katze erlaubt. Bei der „VetMousetrap“ handelt es sich um eine Plexiglasskammer mit abnehmbarem Deckel, in der sich die Katze wenig bewegen kann und in einer Sternum-Position verbleibt (Oliveira et al. 2011a, b).

Beim Menschen können der Schweregrad und die Dauer einer Bronchialerkrankung mit dem Grad der Bronchiolenverdickung korrelieren (Niimi et al. 2000). In Bezug auf Katzen gibt es hierzu keine Untersuchungen.

### Histopathologische Untersuchung

Die Ante-mortem-Lungenbiopsie ist eine invasive Untersuchungsmethode, die aber hilfreich sein kann, wenn Verdacht auf eine Neoplasie oder Lungenfibrose besteht, sowie bei einer schweren therapieresistenten Erkrankung unklarer Genese (Mardell 2007). Aufgrund des hohen Risikos, Blutungen oder einen Pneumothorax zu provozieren, ist die Lungenbiopsie nur bedingt ratsam. Bei verschiedenen pulmonären Erkrankungen weicht die Bronchoalveolarlavage-Flüssigkeit (BALF)-Zytologie nicht selten von der histopathologische Untersuchung des Lungengewebes ab (Norris et al. 2002). Beim FA konnte jedoch eine gute Korrelation zwischen



Foto: Bianka Schulz

**Abb. 7:** Endoskopische Ansicht der Bifurkation. Hyperämie der bronchialen Schleimhaut bei einer Katze mit felinem Asthma.

den zytologischen Befunden der BALF und der Gewebeuntersuchung festgestellt werden (Foster et al. 2004b). Das Ausmaß der eosinophilen Entzündung ist zwischen den Lungenabschnitten variabel und in der BALF stärker ausgeprägt als bei der histologischen Untersuchung (Norris Reiner et al. 2004).

Die histologische Untersuchung bei FA ist gekennzeichnet durch eine Hyperplasie und Hypertrophie der glatten Bronchialmuskulatur (Dye 1992), der Epithelzellen und der Becherzellen sowie der submukösen Drüsen (Venema et al. 2013). Zusätzlich treten epitheliale Erosionen in Verbindung mit eosinophilen

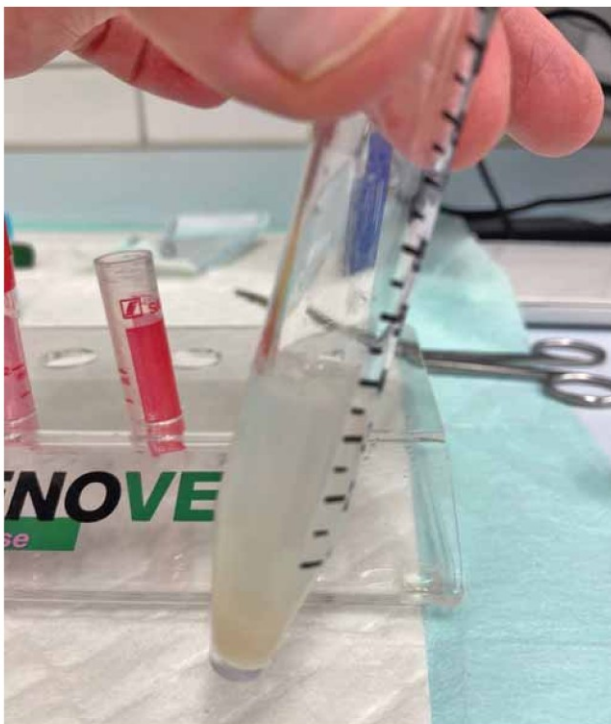


## Fortbildung

Fotos: Bianka Schulz



**Abb. 8:** Blinde bronchoalveoläre Lavage über eine sterile Ernährungs- sonde bei einer anästhesierten Katze



**Abb. 9:** Schaumige Trübung einer bronchoalveolären Lavage-Flüssigkeit

Infiltraten auf, die zum chronischen Umbau der Atemwege führen (Foster et al. 2004b). Auch eine Bronchokonstriktion ist histologisch nachweisbar (Padrid et al. 1995). Die histologischen Veränderungen sind sowohl in den proximalen als auch in den distalen Atemwegen vorhanden. Insbesondere in den proximalen Atemwegen treten peribronchiale mononukleäre Entzündungen auf (Norris Reinerio et al. 2004). Die geeignete Beprobungsstelle für eine Lungenbiopsie kann anhand des radiologischen Befundes ausgewählt werden (Norris et al. 2002).

### Bronchoskopie

Eine Bronchoskopie kann indiziert sein, wenn eine Katze akuten oder chronischen Husten zeigt, wenn Verdacht auf eine Bronchiek-

tasie, einen Atemwegskollaps, eine Fremdkörperaspiration, eine tracheale oder bronchiale Masse, eine Lungenblutung oder eine Kehlkopfkrankung besteht oder wenn eine endobronchiale Biopsie vorgenommen werden soll (Finke 2013). Weniger sinnvoll ist eine Bronchoskopie, sofern Verdacht auf eine interstitielle Lungenerkrankung oder infiltrative Neoplasie besteht.

Kontraindikation für eine Bronchoskopie ist eine schwere obstruktive Erkrankung der oberen oder unteren Atemwege oder eine systemische Erkrankung, die mit einem deutlich erhöhten Narkoserisiko einhergeht (Dear und Johnson 2013).

Eine Bronchoskopie sollte immer vor einer BAL durchgeführt werden (Finke 2013). Der untersuchende Tierarzt muss dabei gut mit der Anatomie und dem physiologischen Aussehen der unteren Atemwege vertraut sein.

Bei einer FBD stellen sich in der Bronchoskopie typischerweise eine Hyperämie und Ödematisierung der Schleimhäute (► Abb. 7) und eine zirkuläre Reduktion des Luminaldurchmessers der Atemwege dar. Typischerweise sieht man übermäßiges Sekret, das zu einer teilweisen oder vollständigen Obstruktion der Atemwege führen kann. Es können auch knötchenförmige, epitheliale Unregelmäßigkeiten, Kollaps der Atemwege und Bronchiektasien auftreten (Johnson und Vernau 2011).

Eine Bronchoskopie kann eine BAL zielgerichteter machen, indem die BAL in einem Bereich mit vermehrtem Schleim und weiteren Anzeichen einer Bronchitis durchgeführt wird (Mardell 2007).

Bei einer Bronchoskopie besteht grundsätzlich das Risiko, eine Bronchokonstriktion oder einen Pneumothorax zu verursachen (Dye et al. 1996). Dieses Risiko ist bei Katzen aufgrund der geringen Atemwegsgröße erhöht. Deshalb ist während der Bronchoskopie vor allem die Überwachung der Sauerstoffsättigung und der Atmung wichtig. Bei Tieren, die vor der Bronchoskopie einen schnell wirkenden Bronchodilatator (Terbutalin) erhielten, war das Risiko von Komplikationen geringer (Johnson und Vernau 2011). Bei der Bronchoskopie einer Katze sollte das Endoskop einen Außendurchmesser unter 4 mm haben, um das Risiko einer Bronchokonstriktion und einer Reizung der Atemwege zu senken (Johnson und Drazenovich 2007). Mithilfe eines Konnektors kann die Bronchoskopie am intubierten Patienten durchgeführt werden, was ein schnelles Handeln im Falle eines Bronchospasmus möglich macht.

### Bronchoalveolarlavage (BAL)

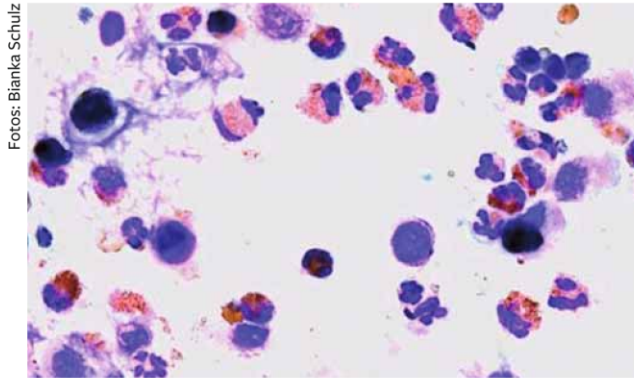
Eine BAL kann sowohl Bronchoskopie-gestützt als auch blind (► Abb. 8) durchgeführt werden (Mardell 2007). Bei der BAL ergab sich in einer Studie in Bezug auf die Qualität des zytologischen Ergebnisses kein Unterschied, ob sie über ein Bronchoskop oder blind über einen Katheter gewonnen wurde (Hooi et al. 2018).

Die BAL kann in seitlicher Lage, wobei der stärker betroffene Lungenlappen unten liegen sollte (Mardell 2007), oder in sternaler Lage der Katze durchgeführt werden. Sie muss unter sterilen Bedingungen ablaufen, um eine sekundäre Kontamination der Proben zu verhindern. Bei der blinden BAL wird ein steriler Katheter (beispielsweise eine Ernährungs- sonde, Ch. 9) vorsichtig über einen sterilen Tubus in die unteren Atemwege vorgeschoben, bis ein leichter Widerstand spürbar ist. Zur Spülung können, je nach Größe der Katze, 2–5 ml sterile Kochsalzlösung verwendet werden, gefolgt von 2 ml Luft, um den Katheter leer zu spülen. Gesunde Katzen, ►



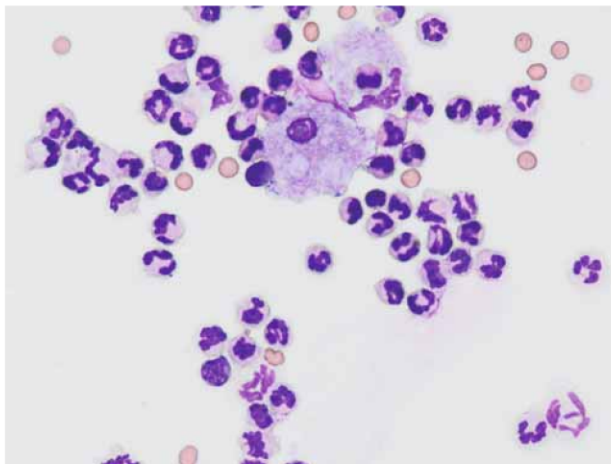


## Fortbildung



Fotos: Bianka Schulz

**Abb. 10:** Zytologie einer bronchoalveolären Lavage-Flüssigkeit. Eosinophile Entzündung bei einer Katze mit felinem Asthma (Färbung: modifizierte Wright-Färbung).



**Abb. 11:** Zytologie einer bronchoalveolären Lavage-Flüssigkeit. Neutrophile Entzündung bei einer Katze mit chronischer Bronchitis (Färbung: modifizierte Wright-Färbung).



**Abb. 12:** *Aelurostrongylus abstrusus*-Larven in der Zytologie einer bronchoalveolären Lavage-Flüssigkeit (Färbung: modifizierte Wright-Färbung)

die 3 x 5 ml/kg instilliert bekamen, konnten in einer Studie unter Sauerstoff-Supplementierung eine normale Sauerstoffsättigung aufrechterhalten (Hawkins und DeNicola 1989). Bei Katzen mit Bronchialerkrankungen sollte die Spülung jedoch mit geringeren Mengen erfolgen und die Narkose optimal überwacht werden, um einen Abfall der Sauerstoffsättigung rechtzeitig zu erkennen. Optimalerweise wird körperwarme Spülflüssigkeit verwendet, damit das Risiko einer Bronchokonstriktion reduziert wird. Eine Rückgewinnung der Flüssigkeit kann durch Aspiration mit einer Spritze oder besser durch eine Absaugvorrichtung mit zwischengeschaltetem Probenbehälter erreicht werden. Die Ausbeute kann durch eine leichte Coupage oder Wippen der Katze erhöht werden.

Die Spülung kann bei Bedarf zwei- bis dreimal wiederholt werden, es sollten allerdings nicht mehr als 15 ml Flüssigkeit verwendet werden, da sich daraus kein diagnostischer Mehrwert ergibt (Mardell 2007). Für eine komplette Diagnostik reichen 1,5–2 ml rückgewonnene Flüssigkeit aus. Eine Rückgewinnung von 50–75 % des eingespülten Volumens sollte erreicht werden (Dear und Johnson 2013, Shibly et al. 2014). Nach der Gewinnung kann die Probe in ein EDTA-Probengefäß oder ein Sputumröhrchen verbracht werden.

Bei einer Bronchoskopie-gestützten BAL wird das Bronchoskop in einem kleinen Bronchus verkeilt und die BALF durch den Probenkanal nach oben genanntem Protokoll durch Einspülen und Absaugen gewonnen. Die schaumigen Tenside (► Abb. 9) in der rückgewonnenen Probe sind ein Indikator dafür, dass die Probe wirklich aus den unteren Atemwegen entnommen wurde (Finke 2013).

Wichtig sind Multisegment-Spülungen, da die zytologischen Diagnosen zwischen den Lungenabschnitten variieren können. Die Proben sollten nach Meinung einiger Autoren möglichst getrennt zytologisch untersucht werden (Ybarra et al. 2012).

Als Komplikation der BAL kann eine Hypoxämie auftreten, die zu einer verlängerten Anästhesie-Erholungszeit führen kann (Hooi et al. 2018). Diese Komplikation kann durch Beatmung vor und nach der BAL mit 100 % Sauerstoff und durch Einsatz eines schnell wirksamen Bronchodilatators (Terbutalin) vor der BAL verringert werden. In einer retrospektiven Studie traten bei 38 % der bronchoskopischen Untersuchungen von Katzen Komplikationen auf, wobei 6 % davon mit Todesfolge waren. Das BALF-Volumen hatte in dieser Studie keinen Einfluss auf die Komplikationsrate (Johnson und Drazenovich 2007).

### Untersuchung der Bronchoalveolarlavage-Flüssigkeit (BALF)

#### Zellzahl der BALF

Die Gesamtzellzahl kann einen Hinweis auf die Anzahl der Entzündungszellen in der Spülprobe geben. Sie kann helfen, Zellgehalt der Probe nicht nur qualitativ, sondern auch quantitativ einzuschätzen. Eine absolute Vergleichbarkeit der Zellzahl zwischen verschiedenen Proben und Patienten ist dabei jedoch nicht gegeben, weil kein standardisiertes Protokoll zur verwendeten Flüssigkeitsmenge einer BAL existiert und eine BALF immer eine Verdünnung mit unterschiedlicher Rückgewinnungsrate darstellt (Finke 2013). Die Entnahmelokalisation beeinflusst die Zellzahl zusätzlich. Sehr schleimiges Aliquot bindet die enthaltenen Zellen, weshalb die Gesamtzellzahl erniedrigt sein kann (Mardell 2007). Wie man aus experimentellen Studien weiß, hat das erste Aliquot von einem gespülten Bereich eine geringere Zellzahl als das zweite und dritte (Hawkins et al. 1994).



Ältere Studien definieren eine Gesamtzahl an kernhaltigen Zellen  $< 500$  Zellen/ $\mu\text{l}$  als eine physiologische Zellzahl und  $> 1.500$  Zellen/ $\mu\text{l}$  als einen Hinweis auf eine Erkrankung der unteren Atemwege (Hawkins et al. 1990). Andere Studien zeigten hingegen keinen Unterschied in der Zellzahl zwischen gesunden Katzen und Patienten mit entzündlichen, infektiösen und neoplastischen Atemwegserkrankungen (Shibly et al. 2014).

#### Zytologische Untersuchung der BALF

Die zytologische BALF-Untersuchung erfolgt nach Erstellung eines zentrifugierten Präparats. Die Zentrifugation der Probe erfolgt optimalerweise in einer speziellen Zytozentrifuge, alternativ in einer normalen Blutzentrifuge (Zytozentrifugationstechnik: fünfminütige Zentrifugation bei 1.000 Umdrehungen pro Minute) (Obase et al. 2003). Die Verarbeitung und Zentrifugation der Probe sollten innerhalb einer Stunde nach Gewinnung erfolgen, da eine Lagerung über 24 Stunden bereits bei 57 % der Proben zu einer Veränderung der zytologischen Diagnose führte (Nafe et al. 2011). Bei einer differenziellen Zählung sollten mindestens 200, besser jedoch 500 Zellen differenziert werden (De Lorenzi et al. 2009).

Die BAL-Zytologie gilt als der Goldstandard für die Diagnose einer FBD, ist aber immer mit einer gewissen Vorsicht zu interpretieren, da das prädominierende Zellbild physiologischerweise großen Schwankungen unterliegen kann (Reinero 2011). So konnten auch bei gesunden Katzen bis zu 65 % neutrophile Granulozyten in der

BALF gezählt werden, während die histologische Untersuchung des Lungengewebes keine Hinweise auf eine neutrophile Entzündung ergab (Lecuyer et al. 1995). Die Angaben für Referenzbereiche für eosinophile Granulozyten variierten ebenfalls stark zwischen 0–83 % bei klinisch gesunden Katzen (Dye et al. 1996, Lecuyer et al. 1995, Padrid 1992, Padrid et al. 1991). Aus der Humanmedizin gibt es jedoch Hinweise, dass trotz fehlender klinischer Symptomatik eine Atemwegsentzündung vorliegen kann (van den Toorn et al. 2005). Bei den meisten gesunden Katzen dominieren Alveolarmakrophagen (meist über 70 %) das zytologische Bild der BALF (Lecuyer et al. 1995, McCarthy und Quinn 1989). Bei Katzen mit FBD können vor allem eosinophilie und/oder nicht-degenerativ veränderte neutrophile Granulozyten festgestellt werden (Dye et al. 1996). Bei manchen Katzen ist auch der Anteil der Alveolarmakrophagen erhöht (Corcoran et al. 1995).

Eine Unterscheidung zwischen FA und einer CB ist nur anhand der BAL-Zytologie möglich (Grotheer et al. 2019). Eine übliche Differenzierung ist die Definition eines FA mit einem Eosinophilenanteil von  $> 18$  bis 20 % (▶ Abb. 10);  $> 14$  % nicht-degenerativ veränderte Neutrophile der BAL (▶ Abb. 11) werden als Hinweis auf eine CB angesehen und bei Katzen, die  $> 18$  bis 20 % Eosinophile und  $\geq 14$  % Neutrophile in der BALF aufweisen, spricht man von Mischform oder auch einer „chronisch asthmatischen Bronchitis“ (Lee et al. 2020, Nafe et al. 2010, Padrid 2000, 2009, Reinero 2011). ▶





## Fortbildung

Bei Katzen mit einer makrophagozytären Entzündung in der BALF waren in einer Studie häufig Patienten mit FIV-Infektionen oder kardialen Erkrankungen vertreten (Foster et al. 2004b).

Eine parasitäre Infektion führt nicht immer zu einer eosinophilen Entzündungsreaktion der BALF. Soll eine BALF auf Larven von *A. abstrusus* (► Abb. 12) untersucht werden, so sollte die Probe auch nativ und nicht nur das Zentrifugat begutachtet werden (Lacortia et al. 2009). Die BALF-Untersuchung ergab in Studien nur eine Detektionshäufigkeit von 20–40 % für den zytologischen Larvennachweis (Crisi et al. 2019, Foster et al. 2004c).

Bei einer neutrophilen Entzündung der BAL muss differenzialdiagnostisch immer eine bakterielle Infektion abgeklärt werden. Ein kultureller Bakteriennachweis korreliert in vielen Fällen mit einem zytologischen Hinweis auf eine bakterielle Beteiligung (Foster et al. 2004b). Beweisend für eine bakterielle Infektion sind degenerativ veränderte Neutrophile mit intrazellulären Bakterien (Dear und Johnson 2013). Bei einer Infektion mit Mykoplasmen liegen zytologisch oft keine Hinweise auf bakterielle Beteiligung vor (Foster et al. 2004b). Eine Studie, die Katzen mit verschiedenen Erkrankungen der unteren Atemwege vergleichend untersuchte, konnte zeigen, dass der prozentuale Anteil der neutrophilen Granulozyten in der BALF von Katzen mit bakterieller Pneumonie höher war als bei Katzen mit entzündlichen Bronchialerkrankungen oder einer Neoplasie.

Zum Nachweis von Neoplasien, Bronchiektasien, Emphysem und Lungenfibrose ist eine BAL-Zytologie nicht geeignet (Johnson und Vernau 2011, Norris et al. 2002). Bei Katzen, die Tabakrauch ausgesetzt waren, zeigten sich in einer Studie dunkel pigmentierte intrazytoplasmatische Einschlusskörperchen in den Makrophagen (Dye et al. 1996). Eine Korrelation der BALF-Zytologie mit dem Schweregrad der Erkrankung und den radiologischen Veränderungen konnte in Studien bisher nicht nachgewiesen werden (Foster et al. 2004a).

### Bakteriologische Untersuchung der BALF

Eine bakteriologische Untersuchung der BALF ist unabdingbar, um eine bakterielle Infektion differenzialdiagnostisch auszuschließen. Bakterielle Bronchitiden kommen bei Katzen zwar eher selten vor, treten aber mit den gleichen Symptomen wie entzündliche Bronchialerkrankungen in Erscheinung (Dear 2020). Wichtig zu wissen ist, dass die Abwesenheit einer Linksverschiebung oder Fieber eine bakterielle Bronchitis oder Bronchopneumonie bei Katzen nicht ausschließt (Macdonald et al. 2003).

Die unteren Atemwege bei Katzen sind nicht steril. So konnte auch bei gesunden Katzen kulturell ein vielfältiges Mikrobiom mit Bakterien wie *Pasteurella* sp., *Pseudomonas* sp., *Staphylococcus* sp., *Streptococcus* sp., *E. coli*, *Bordetella bronchiseptica* und *Micrococcus* sp. in Kulturen aus tracheobronchialen Spülproben nachgewiesen werden (Dye et al. 1996). Dennoch sind diese Bakterien nicht generell als apathogen einzustufen (Foster et al. 2004b, Macdonald et al. 2003). Vielmehr ergibt sich die Diagnose einer bakteriellen Pneumonie aus den anamnestischen, klinischen, radiologischen, zytologischen und mikrobiologischen Befunden zusammen mit einem eindeutigen Ansprechen auf die antimikrobielle Behandlung (Foster et al. 2004c). Beim Vorliegen einer BALF-Zytologie mit intrazellulären Bakterien und degenerativ veränderten Neutrophilen in Verbindung mit einem starken kulturellen Bakterienwachstum ist eine

bakterielle Infektion bei Katzen mit respiratorischen Symptomen wahrscheinlich (Peeters et al. 2000). Bei nur leichtem Bakterienwachstum und keinen zytologischen Anzeichen einer Infektion ist eine andere Ätiologie wahrscheinlicher.

Die Frage der Pathogenität von Mykoplasmen ist noch nicht eindeutig geklärt. Mykoplasmen sind in der Zytologie meist nicht sichtbar und nur mit speziellen Medien kultivierbar (Foster et al. 2004b), daher empfiehlt sich immer die Durchführung eines PCR-Tests, um eine mögliche Mykoplasmen-Beteiligung sicher zu detektieren (Schulz et al. 2014).

Aufgrund ihres immunsupprimierten Status sind Katzen mit einer FIV/FeLV-Infektion für eine bakterielle Bronchitis oder Bronchopneumonie empfänglicher (Dear 2020). Weitere prädisponierende Faktoren sind eine primäre Virusinfektion, Aspiration, Bakteriämie oder längeres Liegen. Eine bakterielle Bronchitis oder Bronchopneumonie kann auch zusätzlich zu einer FBD entstehen (Mardell 2007).

### Weitere Untersuchungen

Mittels Pulsoxymetrie kann die Hämoglobinsättigung bei kritischen Patienten an Schwanz oder der Pfote gemessen werden. Das kann vor allem in Notfallsituationen helfen, um die Verbesserung durch die Medikation (Bronchodilatator) einzuschätzen. Die Sauerstoffsättigung sollte mittels Substitution bei mindestens 92 % gehalten werden (Mardell 2007). Die Entnahme einer arteriellen Blutgasprobe zur Überprüfung der Oxygenierung ist bei der nicht-anästhesierten Katze meist schwierig und mit Stress für einen instabilen dyspnoischen Patienten verbunden und wird deshalb kaum durchgeführt.

### Ansprechen auf Therapie

Das Ansprechen auf eine Therapie mit Glucocorticoiden und Bronchodilatoren ist vor allem bei dyspnoischen Katzen ein wichtiges diagnostisches Mittel (Adamama-Moraitou et al. 2004). Aber auch bei Katzen, die vollständig abgeklärt wurden, müssen alle durchgeführten Untersuchungen immer in Bezug auf ein positives Ansprechen auf die Therapie betrachtet werden (Reinero et al. 2009). Ein etabliertes Schema zum Therapiemonitoring existiert nicht, komplizierend kommt hinzu, dass die klinischen Symptome nicht unbedingt mit dem Entzündungsgrad in den Atemwegen korrelieren (Cocayne et al. 2011). Erfolgt trotz Diagnosestellung oder Verdachtsdiagnose einer FBD kein oder nur ein geringes Ansprechen auf Therapiemaßnahmen, muss die Diagnose überdacht und müssen gegebenenfalls weitere diagnostische Schritte eingeleitet werden.

### Zusammenfassung

Die Diagnostikmöglichkeiten bei einer Katze mit FBD hängen sehr stark vom Zustand des Patienten ab. Bei einem Notfallpatienten mit Dyspnoe sollten vor Diagnostik zunächst stabilisierende Maßnahmen durchgeführt werden. Dazu gehört in erster Linie die Sauerstoffzufuhr, gegebenenfalls auch eine leichte Sedation (z. B. mit Butorphanol). Sobald das Tier eine Stabilisierung der Atmung zeigt, können eine vorsichtige klinische (ggf. verkürzte) Untersuchung und ein T-Fast durchgeführt werden. Falls nach der Anamnese, der klinischen Untersuchung und dem T-Fast der Verdacht auf eine FBD besteht, kann das Tier mittels Bronchodilatator (z. B.



Terbutalin s. c.) und einem kurz wirksamen Kortikosteroid weiter stabilisiert werden. Bei klinisch stabilen Tieren gehören das Thorax-Röntgen, ein Blutbild, die klinische Serumchemie (ggf. mit NT-proBNP zum Ausschluss einer kardialen Erkrankung) und bei frei laufenden Katzen eine Kotuntersuchung auf Lungenwürmer (ggf. präventive Entwurmung) zur diagnostischen Aufarbeitung. Sollte der Verdacht einer kardiologischen Erkrankung bestehen, ist eine Echokardiografie durchzuführen.

Je nach Befunden, Zustand/Narkosefähigkeit der Katze und Wunsch des Besitzers kann im nächsten Schritt eine weitere Abklärung mittels BAL (inkl. zytologischer und bakteriologischer Untersuchung) oder eine Versuchstherapie (Steroide mit/ohne Bronchodilatator) durchgeführt werden. Falls die Versuchstherapie zu keiner Besserung führt oder die vorangegangenen Untersuchungen ein anderes Verdachtsmoment aufwerfen, sollte weitere Diagnostik betrieben werden. Möglichkeiten einer intensiveren Abklärung umfassen die Bronchoskopie, die CT und im letzten Schritt eine Lungenbiopsie.

### Conflict of interest

Hiermit erklären die Autorinnen, dass sie keine geschützten, finanziellen, beruflichen oder anderen persönlichen Interessen haben, welche die im Manuskript dargestellten Inhalte oder Meinungen beeinflussen könnten. ■

### Literatur

- Adamama-Moraitou KK, Patsikas MN, Koutinas AF (2004): Feline lower airway disease: a retrospective study of 22 naturally occurring cases from Greece. *J Feline Med Surg* 6: 227–233.
- Barutzki D, Schaper R (2003): Endoparasites in dogs and cats in Germany 1999–2002. *Parasitol Res* 90(Suppl 3): 148–150.
- Bauer T, Thomas WP (1983): Pulmonary diagnostic techniques. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 13: 273–298.
- Berniker AV, Henry TS (2016): Imaging of Small Airways Diseases. *Radiol Clin North Am* 54: 1165–1181.
- Beuther DA, Sutherland ER (2007): Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med* 175: 661–666.
- Byers CG, Dhupa N (2005): Feline bronchial asthma: pathophysiology and diagnosis. *Compend Contin Educ Pract Vet* 27: 418–425.
- Chen YC, Dong GH, Lin KC, Lee YL (2013): Gender difference of childhood overweight and obesity in predicting the risk of incident asthma: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 14: 222–231.
- Cocayne CG, Reiner CR, DeClue AE (2011): Subclinical airway inflammation despite high-dose oral corticosteroid therapy in cats with lower airway disease. *J Feline Med Surg* 13: 558–563.
- Corcoran BM, Foster DJ, Fuentes VL (1995): Feline asthma syndrome: a retrospective study of the clinical presentation in 29 cats. *J Small Anim Pract* 36: 481–488.
- Crisi PE, Johnson LR, Di Cesare A, De Santis F, Di Tommaso M, Morelli S, Pantaleo S, Luciani A, Schaper R, Pampurini F, Boari A (2019): Evaluation of bronchoscopy and bronchoalveolar lavage findings in cats with *Aelurostrongylus abstrusus* in comparison to cats with feline bronchial disease. *Front Vet Sci* 6: 337.
- De Lorenzi D, Masserdotti C, Bertonecello D, Tranquillo V (2009): Differential cell counts in canine cytocentrifuged bronchoalveolar lavage fluid: a study on reliable enumeration of each cell type. *Vet Clin Pathol* 38: 532–536.
- Dear JD (2020): Bacterial Pneumonia in Dogs and Cats: An Update. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 50: 447–465.
- Dear JD, Johnson LR (2013): Lower respiratory tract endoscopy in the cat: diagnostic approach to bronchial disease. *J Feline Med Surg* 15: 1019–1027.
- DeFrancesco TC, Atkins CE, Miller MW, Meurs KM, Keene BW (2001): Use of echocardiography for the diagnosis of heartworm disease in cats: 43 cases (1985–1997). *J Am Vet Med Assoc* 218: 66–69.
- Dillon AR, Warner AE, Brawner W, Hudson J, Tillson M (2008): Activity of pulmonary intravascular macrophages in cats and dogs with and without adult *Dirofilaria immitis*. *Vet Parasitol* 158: 171–176.
- Dye JA (1992): Feline bronchopulmonary disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 22: 1187–1201.
- Dye JA, McKiernan BC, Rozanski EA, Hoffmann WE, Losonsky JM, Homco LD, Weisiger RM, Kakoma I (1996): Bronchopulmonary disease in the cat: historical, physical, radiographic, clinicopathologic, and pulmonary functional evaluation of 24 affected and 15 healthy cats. *J Vet Intern Med* 10: 385–400.
- Edwards RM, Kicska G, Schmidt R, Pipavath SN (2015) Imaging of small airways and emphysema. *Clin Chest Med* 36: 335–347.
- Epe C, Coati N, Schnieder T (2004): Results of parasitological examinations of faecal samples from horses, ruminants, pigs, dogs, cats, hedgehogs and rabbits between 1998 and 2002. *Dtsch Tierarztl Wochenschr* 111: 243–247.
- Ettinger SJ, Feldman EC, Cote E (2017): Textbook of Veterinary Internal Medicine. Elsevier, St. Louis.
- Finke MD (2013): Transtracheal wash and bronchoalveolar lavage. *Top Companion Anim Med* 28: 97–102.
- Foster SF, Martin P (2011): Lower respiratory tract infections in cats: reaching beyond empirical therapy. *J Feline Med Surg* 13: 313–332.
- Foster SF, Allan GS, Martin P, Robertson ID, Malik R (2004a): Twenty-five cases of feline bronchial disease (1995–2000). *J Feline Med Surg* 6: 181–188.
- Foster SF, Martin P, Allan GS, Barrs VR, Malik R (2004b): Lower respiratory tract infections in cats: 21 cases (1995–2000). *J Feline Med Surg* 6: 167–180.
- Foster SF, Martin P, Braddock JA, Malik R (2004c): A retrospective analysis of feline bronchoalveolar lavage cytology and microbiology (1995–2000). *J Feline Med Surg* 6: 189–198.
- Fox PR, Oyama MA, Reynolds C, Rush JE, DeFrancesco TC, Keene BW, Atkins CE, Macdonald KA, Schober KE, Bonagura JD, Stepien RL, Kelliham HB, Nguyenba TP, Lehmkuhl LB, Lefbom BK, Moise NS, Hogan DF (2009): Utility of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) to distinguish between congestive heart failure and non-cardiac causes of acute dyspnea in cats. *J Vet Cardiol* 11 Suppl 1: 51–61.
- Gadbois J, d'Anjou MA, Dunn M, Alexander K, Beauregard G, d'Astous J, Carufel MD, Breton L, Beauchamp G (2009): 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* 234: 367–375.
- Garcia-Guasch L, Caro-Vadillo A, Manubens-Grau J, Carretón E, Camacho AA, Montoya-Alonso JA (2015): Pulmonary function in obese vs non-obese cats. *J Feline Med Surg* 17: 494–499.
- Grotheer M, Hirschberger J, Hartmann K, Castelletti N, Schulz B (2019): Comparison of signalment, clinical, laboratory and radiographic parameters in cats with feline asthma and chronic bronchitis. *J Feline Med Surg* 22: 649–655. ▶





## Fortbildung

- Hahn H, Specchi S, Masseur I, Reiner C, Benckekroun G, Rechy J, Seiler G, Pey P (2018): The computed tomographic „tree-in-bud“ pattern: Characterization and comparison with radiographic and clinical findings in 36 cats. *Vet Radiol Ultrasound* 59: 32–42.
- Hawkins EC, DeNicola DB (1989): Collection of bronchoalveolar lavage fluid in cats, using an endotracheal tube. *Am J Vet Res* 50: 855–859.
- Hawkins EC, DeNicola DB, Kuehn NF (1990): Bronchoalveolar lavage in the evaluation of pulmonary disease in the dog and cat. *State of the art. J Vet Intern Med* 4: 267–274.
- Hawkins EC, Kennedy-Stoskopf S, Levy J, Meuten DJ, Cullins L, DeNicola D, Tompkins WA, Tompkins MB (1994): Cytologic characterization of bronchoalveolar lavage fluid collected through an endotracheal tube in cats. *Am J Vet Res* 55: 795–802.
- Hirt RA (2003): Felines Asthma bronchiale – Überblick und neue Erkenntnisse. *Wien Tierarztl Monatsschr* 90: 110–123.
- Hirt RA, Galler A, Shibly S, Bilek A (2011): Airway hyperresponsiveness to adenosine 5'-monophosphate in feline chronic inflammatory lower airway disease. *Vet J* 187: 54–59.
- Hooi KS, Defarges AM, Sanchez AL, Nykamp SG, Weese JS, Abrams-Ogg ACG, Bienzle D (2018): Comparison of bronchoscopic and nonbronchoscopic bronchoalveolar lavage in healthy cats. *Am J Vet Res* 79: 1209–1216.
- Johnson LR, Drazenovich TL (2007): Flexible bronchoscopy and bronchoalveolar lavage in 68 cats (2001–2006). *J Vet Intern Med* 21: 219–225.
- Johnson LR, Vernau W (2011): Bronchoscopic findings in 48 cats with spontaneous lower respiratory tract disease (2002–2009). *J Vet Intern Med* 25: 236–243.
- Kirschvink N, Leemans J, Delvaux F, Snaps F, Jaspert S, Evrard B, Delattre L, Cambier C, Clercx C, Gustin P (2006): Inhaled fluticasone reduces bronchial responsiveness and airway inflammation in cats with mild chronic bronchitis. *J Feline Med Surg* 8: 45–54.
- Kirschvink N, Kersnak E, Leemans J, Delvaux F, Clercx C, Snaps F, Gustin P (2007): Effects of age and allergen-induced airway inflammation in cats: radiographic and cytologic correlation. *Vet J* 174: 644–651.
- Lacorcia L, Gasser RB, Anderson GA, Beveridge I (2009): Comparison of bronchoalveolar lavage fluid examination and other diagnostic techniques with the Baermann technique for detection of naturally occurring *Aelurostrongylus abstrusus* infection in cats. *J Am Vet Med Assoc* 235: 43–49.
- Larson MM (2009): Ultrasound of the thorax (noncardiac). *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 39: 733–745.
- Lecuyer M, Dube PG, DiFruscia R, Desnoyers M, Lagace A (1995): Bronchoalveolar lavage in normal cats. *Can Vet J* 36: 771–773.
- Lee AC, Atkins CE (2010): Understanding feline heartworm infection: disease, diagnosis, and treatment. *Top Companion Anim Med* 25: 224–230.
- Lee EA, Johnson LR, Johnson EG, Vernau W (2020): Clinical features and radiographic findings in cats with eosinophilic, neutrophilic, and mixed airway inflammation (2011–2018). *J Vet Intern Med* 34: 1291–1299.
- Lichtenstein DA (2015): BLUE-protocol and FALLS-protocol: two applications of lung ultrasound in the critically ill. *Chest* 147: 1659–1670.
- Lisciandro GR, Lagutichik MS, Mann KA, Voges AK, Fosgate GT, Tiller EG, Cabano NR, Bauer LD, Book BP (2008): Evaluation of a thoracic focused assessment with sonography for trauma (TFAST) protocol to detect pneumothorax and concurrent thoracic injury in 145 traumatized dogs. *J Vet Emerg Crit Care* 18: 258–269.
- Liu Y, Pleasants RA, Croft JB, Lugogo N, Ohar J, Heidari K, Strange C, Wheaton AG, Mannino DM, Kraft M (2015): Body mass index, respiratory conditions, asthma, and chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 109: 851–859.
- Louvet A, Bourgeois JM (2008): Lung ring-down artifact as a sign of pulmonary alveolar-interstitial disease. *Vet Radiol Ultrasound* 49: 374–377.
- Macdonald ES, Norris CR, Berghaus RB, Griffey SM (2003): Clinicopathologic and radiographic features and etiologic agents in cats with histologically confirmed infectious pneumonia: 39 cases (1991–2000). *J Am Vet Med Assoc* 223: 1142–1150.
- Machen MC, Oyama MA, Gordon SG, Rush JE, Achen SE, Stepien RL, Fox PR, Saunders AB, Cunningham SM, Lee PM, Kelliham HB (2014): Multi-centered investigation of a point-of-care NT-proBNP ELISA assay to detect moderate to severe occult (pre-clinical) feline heart disease in cats referred for cardiac evaluation. *J Vet Cardiol* 16: 245–255.
- Mardell E (2007): Investigation and treatment of feline chronic bronchial disease. *In practice* 29: 138–146.
- Masseur I, Banuelos A, Dodam J, Cohn LA, Reiner C (2015): Comparison of lung attenuation and heterogeneity between cats with experimentally induced allergic asthma, naturally occurring asthma and normal cats. *Vet Radiol Ultrasound* 56: 595–601.
- McCarthy GM, Quinn PJ (1989): Bronchoalveolar lavage in the cat: cytological findings. *Can J Vet Res* 53: 259–263.
- McKiernan BC, Dye JA, Rozanski EA (1993): Tidal breathing flow-volume loops in healthy and bronchitic cats. *J Vet Intern Med* 7: 388–393.
- Moise NS, Wiedenkiller D, Yeager AE, Blue JT, Scarlett J (1989): Clinical, radiographic, and bronchial cytologic features of cats with bronchial disease: 65 cases (1980–1986). *J Am Vet Med Assoc* 194: 1467–1473.
- Moses BL, Spaulding GL (1985): Chronic bronchial disease of the cat. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 15: 929–948.
- Moskvina TV (2018): Current knowledge about *Aelurostrongylus abstrusus* biology and diagnosis. *Ann Parasitol* 64: 3–11.
- Nafe LA, DeClue AE, Lee-Fowler TM, Eberhardt JM, Reiner CR (2010): Evaluation of biomarkers in bronchoalveolar lavage fluid for discrimination between asthma and chronic bronchitis in cats. *Am J Vet Res* 71: 583–591.
- Nafe LA, DeClue AE, Reiner CR (2011): Storage alters feline bronchoalveolar lavage fluid cytological analysis. *J Feline Med Surg* 13: 94–100.
- Niimi A, Matsumoto H, Amitani R, Nakano Y, Mishima M, Minakuchi M, Nishimura K, Itoh H, Izumi T (2000): Airway wall thickness in asthma assessed by computed tomography. Relation to clinical indices. *Am J Respir Crit Care Med* 162: 1518–1523.
- Norris Reiner CR, Decile KC, Berghaus RD, Williams KJ, Leutenegger CM, Walby WF, Schelegle ES, Hyde DM, Gershwin LJ (2004): An experimental model of allergic asthma in cats sensitized to house dust mite or bermuda grass allergen. *Int Arch Allergy Immunol* 135: 117–131.
- Norris CR, Samii VF (2000): Clinical, radiographic, and pathologic features of bronchiectasis in cats: 12 cases (1987–1999). *J Am Vet Med Assoc* 216: 530–534.
- Norris CR, Griffey SM, Samii VF, Christopher MM, Mellema MS (2002): Thoracic radiography, bronchoalveolar lavage cytopathology, and pulmonary parenchymal histopathology: a comparison of diagnostic results in 11 cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 38: 337–345.
- Obase Y, Shimoda T, Kawano T, Saeki S, Tomari S, Izaki K, Fukushima C, Matsuse H, Kohno S (2003): Bronchial hyperresponsiveness and airway inflammation in adolescents with asymptomatic childhood asthma. *Allergy* 58: 213–220.



- Oliveira CR, Mitchell MA, O'Brien RT (2011a): Thoracic computed tomography in feline patients without use of chemical restraint. *Vet Radiol Ultrasound* 52: 368–376.
- Oliveira CR, Ranallo FN, Pijanowski GJ, Mitchell MA, O'Brien MA, McMichael M, Hartman SK, Matheson JS, O'Brien RT (2011b): The VetMousetrap: a device for computed tomographic imaging of the thorax of awake cats. *Vet Radiol Ultrasound* 52: 41–52.
- Padrid P (1992): Chronic lower airway disease in the dog and cat. *Probl Vet Med* 4: 320–344.
- Padrid P (1996): Animal models of asthma. *Lung Biol Health Dis* 96: 211–233.
- Padrid P (2000): Feline asthma. Diagnosis and treatment. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 30: 1279–1293.
- Padrid P (2009): Chronic bronchitis and asthma in cats. *Current veterinary therapy*. XIV. WB Saunders, Philadelphia, 650–658.
- Padrid PA, Feldman BF, Funk K, Samitz EM, Reil D, Cross CE (1991): Cytologic, microbiologic, and biochemical analysis of bronchoalveolar lavage fluid obtained from 24 healthy cats. *Am J Vet Res* 52: 1300–1307.
- Padrid P, Snook S, Finucane T, Shiue P, Cozzi P, Solway J, Leff AR (1995): Persistent airway hyperresponsiveness and histologic alterations after chronic antigen challenge in cats. *Am J Respir Crit Care Med* 151: 184–193.
- Peeters DE, McKiernan BC, Weisiger RM, Schaeffer DJ, Clercx C (2000): Quantitative bacterial cultures and cytological examination of bronchoalveolar lavage specimens in dogs. *J Vet Intern Med* 14: 534–541.
- Pennisi MG, Hartmann K, Addie DD, Boucraut-Baralon C, Egberink H, Frymuss T, Gruffydd-Jones T, Horzinek MC, Hosie MJ, Lloret A, Lutz H, Marsilio F, Radford AD, Thiry E, Truyen U, Mostl K (2015): Lungworm disease in cats: ABCD guidelines on prevention and management. *J Feline Med Surg* 17: 626–636.
- Reinero CR (2011): Advances in the understanding of pathogenesis, and diagnostics and therapeutics for feline allergic asthma. *Vet J* 190: 28–33.
- Reinero CR, DeClue AE, Rabinowitz P (2009): Asthma in humans and cats: is there a common sensitivity to aeroallergens in shared environments? *Environ Res* 109: 634–640.
- Reinero CR, Lee-Fowler TM, Dodam JR, Cohn LA, DeClue AE, Guntur VP (2011): Endotracheal nebulization of N-acetylcysteine increases airway resistance in cats with experimental asthma. *J Feline Med Surg* 13: 69–73.
- Reinero CR, Masseau I, Grobman M, Vientos-Plotts A, Williams K (2019): Perspectives in veterinary medicine: Description and classification of bronchiolar disorders in cats. *J Vet Intern Med* 33: 1201–1221.
- Schulz BS, Richter P, Weber K, Mueller RS, Wess G, Zenker I, Hartmann K (2014): Detection of feline *Mycoplasma* species in cats with feline asthma and chronic bronchitis. *J Feline Med Surg* 16: 943–949.
- Shibly S, Klang A, Galler A, Schwendenwein I, Christian M, Guija A, Tichy A, Hirt RA (2014): Architecture and inflammatory cell composition of the feline lung with special consideration of eosinophil counts. *J Comp Pathol* 150: 408–415.
- Taubert A, Pantchev N, Vrhovec MG, Bauer C, Hermosilla C (2009): Lungworm infections (*Angiostrongylus vasorum*, *Crenosoma vulpis*, *Aelurostrongylus abstrusus*) in dogs and cats in Germany and Denmark in 2003–2007. *Vet Parasitol* 159: 175–180.
- Teng KT, McGreevy PD, Toribio J, Raubenheimer D, Kendall K, Dhand NK (2018): Associations of body condition score with health conditions related to overweight and obesity in cats. *J Small Anim Pract* 59: 603–615.
- Tidwell AS (1998): Ultrasonography of the thorax (excluding the heart). *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 28: 993–1015.
- Traversa D, Guglielmini C (2008): Feline aelurostrongylosis and canine angiostrongylosis: a challenging diagnosis for two emerging verminous pneumonia infections. *Vet Parasitol* 157: 163–174.
- Traversa D, Iorio R, Otranto D (2008): Diagnostic and clinical implications of a nested PCR specific for ribosomal DNA of the feline lungworm *Aelurostrongylus abstrusus* (Nematoda, Strongylida). *J Clin Microbiol* 46: 1811–1817.
- Traversa D, Di Cesare A, Milillo P, Iorio R, Otranto D (2009): Infection by *Eucoleus aerophilus* in dogs and cats: is another extra-intestinal parasitic nematode of pets emerging in Italy? *Res Vet Sci* 87: 270–272.
- Trzil JE, Reinero CR (2014): Update on feline asthma. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 44: 91–105.
- van den Toorn LM, Prins JB, de Jongste JC, Leman K, Mulder PG, Hoogsteden HC, Overbeek SE (2005): Benefit from anti-inflammatory treatment during clinical remission of atopic asthma. *Respir Med* 99: 779–787.
- van Eeden ME, Vientos-Plotts AI, Cohn LA, Reinero CR (2020): Serum allergen-specific IgE reactivity: is there an association with clinical severity and airway eosinophilia in asthmatic cats? *J Feline Med Surg* 22: 1129–1136.
- Venema CM, Williams KJ, Gershwin LJ, Reinero CR, Carey SA (2013): Histopathologic and morphometric evaluation of the nasal and pulmonary airways of cats with experimentally induced asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 160: 365–376.
- Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, Lichtenstein DA, Mathis G, Kirkpatrick AW, Melniker L, Gargani L, Noble VE, Via G, Dean A, Tsung JW, Soldati G, Copetti R, Bouhemad B, Reissig A, Agricola E, Rouby JJ, Arbelot C, Liteplo A, Sargsyan A, Silva F, Hoppmann R, Breikreutz R, Seibel A, Neri L, Storti E, Petrovic T (2012): International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med* 38: 577–591.
- Ward JL, Lisciandro GR, Ware WA, Viall AK, Aona BD, Kurtz KA, Reina-Dorreste Y, DeFrancesco TC (2018): Evaluation of point-of-care thoracic ultrasound and NT-proBNP for the diagnosis of congestive heart failure in cats with respiratory distress. *J Vet Intern Med* 32: 1530–1540.
- Won S, Yun S, Lee J, Lee M, Choi M, Yoon J (2017): High resolution computed tomographic evaluation of bronchial wall thickness in healthy and clinically asthmatic cats. *J Vet Med Sci* 79: 567–571.
- Wormanns D, Hamer OW (2015): Glossary of Terms for Thoracic Imaging – German Version of the Fleischner Society Recommendations. *Rofo* 187: 638–661.
- Wurtinger G, Henrich E, Hildebrandt N, Wiedemann N, Schneider M, Hassdenteufel E (2017): Assessment of a bedside test for N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) to differentiate cardiac from non-cardiac causes of pleural effusion in cats. *BMC Vet Res* 13: 394.
- Ybarra WL, Johnson LR, Drazenovich TL, Johnson EG, Vernau W (2012): Interpretation of multisegment bronchoalveolar lavage in cats (1/2001–1/2011). *J Vet Intern Med* 26: 1281–1287.

#### Korrespondenzadresse

Lina Hörner  
 Medizinische Kleintierklinik  
 Ludwig-Maximilians-Universität München  
 Veterinärstr. 13  
 80539 München  
 L.Hoerner@medizinische-kleintierklinik.de

**2. Weiterführende Diagnostikmöglichkeiten feliner  
chronisch-entzündlicher Bronchialerkrankungen: eine  
Übersicht (Teil 2)**

*Kleintierpraxis 2021; 66(10): 594-615*

*DOI: 10.2377/0023-2076-66-594*

Übersichtsartikel

Kleintierpraxis, veröffentlicht

Abdruck mit Genehmigung der Schlüterschen Fachmedien GmbH



## Fortbildung



DOI 10.2377/0023-2076-66-594

Medizinische Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

# Weiterführende Diagnostikmöglichkeiten feliner chronisch-entzündlicher Bronchialerkrankungen: eine Übersicht (Teil 2)

**Lina Hörner-Schmid, Bianka Schulz**

Korrespondenzadresse: lina.hoerner@campus.lmu.de

**Zusammenfassung** Im ersten Übersichtsartikel wurden die bereits etablierten Diagnostikmethoden zur Abklärung chronisch-entzündlicher Bronchialerkrankungen bei Katzen diskutiert. In diesem Artikel geht es um neue Untersuchungsmethoden mittels Lungenfunktionsdiagnostik, Allergiediagnostik und dem Einsatz von Biomarkern. Die barometrische Ganzkörperplethysmographie stellt eine verhältnismäßig neue Form der Lungenfunktionsmessung bei Katzen dar. Der Artikel zeigt Einsatzmöglichkeiten und Limitationen dieser nichtinvasiven Funktionsdiagnostik bei Katzen mit Bronchialerkrankungen. Auch Allergiediagnostik spielt zunehmend eine Rolle bei Katzen mit entzündlichen Atemwegserkrankungen. Verschiedene Testsysteme wie der Intradermal-Test und die Bestimmung von allergenspezifischem Immunglobulin E werden hinsichtlich ihrer Bedeutung bei felinen Atemwegserkrankungen und in Bezug auf mögliche Behandlungsoptionen vorgestellt. Weiterhin wird der momentane Stand zum diagnostischen Einsatz verschiedener Biomarker besprochen

**Schlüsselwörter** felines Asthma, chronische Bronchitis, Allergietest, Lungenfunktion, Biomarker

## Additional diagnostic options for feline chronic inflammatory bronchial diseases: an overview

**Summary** The established methods of diagnosing feline chronic inflammatory bronchial disease have been discussed in the first review article. In this second article, an overview of lung function testing, allergy testing and biomarkers is given. Whole-body barometric plethysmography is a quite novel technique of measuring respiratory function in cats. This article highlights the potential applications and limitations of this non-invasive functional diagnostic test in cats with bronchial disease. Allergy diagnostics are also playing an increasing role in cats with inflammatory bronchial diseases. Different test systems such as the intradermal test and the determination of allergen-specific immunoglobulin E are discussed with regard to their importance in feline bronchial diseases and in relation to possible treatment options. Furthermore, the current status regarding the diagnostic use of different biomarkers is discussed.

**Keywords** feline asthma, chronic bronchitis, allergy testing, lung-function-testing, biomarkers

## Lungenfunktionstests

Wie bereits im vorangegangenen Artikel ausgeführt, können in einigen Fällen Befunde aus Röntgendiagnostik, Computertomografie (CT) und Bronchoskopie eine Bronchialerkrankung nicht eindeutig nachweisen (Hoffman 2007, McKiernan und Johnson 1992). Außerdem sind Untersuchungen wie CT, Bronchoskopie und Bronchoalveolarlavage (BAL) mit einer Narkose verbunden und damit nicht bei jedem Patienten eine Option. Lungenfunktionstests stellen ein wichtiges Mittel zur Quantifizierung des Schweregrads einer Lungen-/Bronchialerkrankung dar und können teilweise auch nichtinvasiv am wachen Tier durchgeführt werden. Beachtet werden muss, dass auch Lungenfunktionstests keine spezifische Diagnosestellung ermöglichen (Balakrishnan und King 2014, Hoffman 2007).

Bei Lungenfunktionstests unterscheidet man zwischen den Tests zur Analyse des Lungengasaustausches und der Lungen-

mechanik (Balakrishnan und King 2014). Der Lungengasaustausch kann mithilfe von Blutgasanalyse und Pulsoxymetrie evaluiert werden, soll aber nicht Gegenstand dieser Übersicht sein. Die Lungenmechanik beschäftigt sich mit der Beziehung zwischen Atemwegsdruck, Luftstrom und Lungenvolumen. Im Folgenden wird auf die Analyse der Lungenmechanik eingegangen. Es existieren verschiedene Formen von Tests zur Untersuchung der Lungenmechanik, die auch miteinander kombiniert werden können. Zu diesen Tests zählen Spirometrie, barometrische Ganzkörperplethysmographie (BWBP), Impulsoszilometrie, Shuttermethode und der Bronchoprovokationstest. Diese Tests können alle beim erwachsenen Menschen eingesetzt werden. Bei Katzen kann eine Spirometrie nur an anästhesierten Tieren durchgeführt werden, während die BWBP auch am wachen Patienten möglich ist.





### „Direkte“ Lungenfunktionsmessungen mithilfe von Spirometrie und Drucksonden

In der Humanmedizin ist die Spirometrie der am weitesten verbreitete Lungenfunktionstest. Für die Spirometrie gibt es verschiedene Messmethoden wie Pneumotachograph (nach Lilly bzw. Fleisch), Ultraschallsensor, Hitzedrahtmanometer, Volumensensor oder Turbine zur Messung des Atemflusses (Criée et al. 2015). Beim Menschen werden bei der Spirometrie Atmungsmanöver durchgeführt. Dazu wird der Patient zu einer maximalen In- und Expiration aufgefordert. Im Anschluss wird eine ruckartige forcierte Expiration durchgeführt. Dadurch können die Vitalkapazität, die in- und expiratorische Vitalkapazität und das in- und expiratorische Reservevolumen gemessen werden. Zusätzlich kann der wichtigste Parameter in der Lungenfunktionsdiagnostik beim Menschen ermittelt werden: die forcierte Vitalkapazität (FVC) (Crapo 1994). Von der FVC kann das forcierte expiratorische Volumen ( $FEV_1$ ) abgegliedert werden. Dabei ist das FVC das gesamte Luftvolumen, das ausgeatmet werden kann, und das  $FEV_1$  nur das Volumen, das nach einer Sekunde abgeatmet ist (Criée et al. 2015). Durch das  $FEV_1$  wird festgestellt, ob eine Einschränkung der Lungenfunktion vorliegt. Über den Tiffenau-Index (Verhältnis  $FEV_1/FVC$ ) wird zwischen einer restriktiven und einer obstruktiven Lungenerkrankung unterschieden. Bei einer obstruktiven Erkrankung, wie Asthma oder COPD, wäre der Tiffenau-Index erniedrigt (Criée et al. 2015).

Aufgrund der mangelnden Kooperativität von Katzen wurden Lungenfunktionsmessungen in früheren Studien unter allgemeiner Anästhesie durchgeführt. So konnten die Atmungsflüsse mittels Spirometrie und Atmungsdrücke mittels Drucksensoren gemessen werden. Dadurch konnten ähnliche Erkenntnisse wie bei der humanen Spirometrie gewonnen werden. Eine Narkose ist jedoch bei instabilen und dyspnoischen Tieren nicht möglich und auch bei stabilen Patienten immer von der Besitzercompliance abhängig. Deshalb hat sich diese Form der Lungenfunktionsmessung in der klinischen Arbeit nicht durchgesetzt. Sie stellt allerdings eine Vergleichsmethode für andere Lungenfunktionsmessungen dar und soll daher im Folgenden erklärt werden.

### Funktionsmechanismen von Spirometrie und Drucksonden

Die anästhesierten und intubierten Tiere werden für die Messungen mit einem Pneumotachographen (Messung des Atemflusses) und einem Ösophagus-Katheter (Messung der Lungencompliance und des Atemwiderstands) verbunden. Der Pneumotachograph dient der Aufzeichnung des Luftvolumens und der Rate des Luftstroms, indem der Flussstrom über die Zeit gemessen wird (Balakrishnan und King 2014, Rozanski und Hoffman 1999). Das Ergebnis wird in einer Volumen-Zeit-Kurve oder einer Fluss-Volumen-Kurve dargestellt (► Kapitel „Atemschleifen“). Während der Ruheatmung werden das in- und expiratorische Tidalvolumen, die Dauer der verschiedenen Atmungsabschnitte und der in- sowie expiratorische Spitzenfluss ermittelt (Balakrishnan und King 2014, Criée et al. 2015). Die Messung der Volumenänderungen liefert eine Komponente zur Bestimmung der Lungencompliance und der Lungenresistance. Das Lungenvolumen kann durch die Spirometrie nicht ermittelt werden (Criée et al. 2009). Die Lungencompliance ist ein Maß für die Dehnbarkeit des elastischen Lungengewebes und bildet die treibende Kraft der Expiration. Das bedeutet, dass bei einer niedrigeren Compliance eine geringe

Dehnbarkeit der Lunge vorliegt, was einen höheren Beatmungsdruck nötig macht, und umgekehrt (Balakrishnan und King 2014, Rozanski und Hoffman 1999). Eine hohe Compliance ermöglicht eine leichte Atemarbeit. Sie ist von der Größe des Patienten abhängig. Die Lungencompliance eines Wolfshunds kann deshalb nicht mit der eines kleinen Hundes verglichen werden (spezifische Compliance). Bei einer restriktiven Erkrankung, wie bei einer Lungenfibrose, kann die Compliance reduziert sein (Balakrishnan und King 2014, Rozanski und Hoffman 1999). Die Compliance stellt das Verhältnis von Volumenänderung ( $\delta V$ ) und daraus resultierender Druckänderung ( $\delta p$ ) dar (► Tab. 1). Die Volumenänderung wird mithilfe des Pneumotachographen bestimmt. Die Ableitung der Druckänderung erfolgt durch zwei verschiedene Messpunkte: 1. Drucksonde am Endotrachealtubus, 2. Drucksonde am Ösophagus-Katheter (Dye 1992, Dye et al. 1996, Hoffman 2007). Dabei wird der Ösophagusdruck als Annäherung an den intrapleurale Druck gemessen (Balakrishnan und King 2014, Dye 1992, Rozanski und Hoffman 1999).

Der Atemwegswiderstand (Resistance,  $R_L$ ) ist der Strömungswiderstand, der durch die Atemwege hervorgerufen wird und den die Atemluft überwinden muss. Er ist vor allem ein Indikator, der die Expiration beeinflusst, und ist bei obstruktiven Erkrankungen, wie bei felinem Asthma (FA), erhöht. Zur Compliance verhält sich der Atemwegswiderstand gegenläufig, ist aber ebenso von der Größe des Patienten abhängig (Balakrishnan und King 2014, Criée et al. 2009). Die Resistance stellt die Druckdifferenz pro Volumendifferenz (► Compliance) pro Zeit dar (► Tab. 1). Die Resistance wird durch den Widerstand der Atemwege und des Gewebes beeinflusst.

### Wissensstand zu Spirometrie und Drucksonden bei Katzen mit chronisch-entzündlichen Bronchialerkrankungen

In frühen Studien konnte mittels Spirometrie bei anästhesierten Katzen mit FA eine signifikante Änderung des  $R_L$  und der  $C_{dyn}$  im Vergleich zu gesunden Katzen festgestellt werden (Dye 1992, Dye et al. 1996, Padrid et al. 1995). Auch ein Ansprechen auf Bronchodilatoren war bei den erkrankten Katzen durch eine Verbesserung des  $R_L$  messbar (Dye 1992, Dye et al. 1996).

### „Indirekte“ Lungenfunktionsmessung mithilfe der barometrischen Ganzkörperplethysmographie

Die BWBP wurde ursprünglich für die Lungenfunktionsdiagnostik bei Säuglingen entwickelt (Drorbaugh und Fenn 1955). Die BWBP gilt aus verschiedenen Gründen als nicht sehr sensitiv, konnte aber in Studien dennoch Hinweise auf Atemwegserkrankungen aufzeigen. Zur Validierung gab es bisher einige Studien, die einen Vergleich zwischen BWBP (Penh) und der Spirometrie und Druckmessung (Atemwegswiderstand und Compliance) in Narkose angestellt haben. So konnte die BWBP bei Mäusen (Hamelmann et al. 1997), Schweinen (Halloy et al. 2004), Meerschweinchen (Chand et al. 1993, ►

Tab. 1: Messparameter der Spirometrie und Drucksonden

Parameter	Formel	Maßeinheit	Erklärung
$C_{dyn}$	$\delta V/\delta p$	ml/mbar	Lungencompliance
$R_L$	$\delta p/\delta V/t$	cmH <sub>2</sub> O/l/s	Atemwegswiderstand

$\delta V$  = Volumenänderung,  $\delta p$  = Druckänderung,  $t$  = Zeit



## Fortbildung

Chong et al. 1998), Hunden (Liu et al. 2016) und Ratten (Kirschvink et al. 2005c) eine Aussage über Lungenfunktion treffen. Der größte Vorteil der BWBP liegt in dem nichtinvasiven Charakter der Messmethode. So können die Messungen an unседierten Tieren unter stressfreien Bedingungen vorgenommen werden.

Das System besteht aus einer Plexiglasskammer, die luftdicht verschlossen wird, einer Luftzufuhr, einer Temperatur- und Feuchtigkeitssonde und einem Druckwandler. Auf diese Weise werden Druckschwankungen gemessen, die mittels Computerprogramm ausgewertet werden (▶ Abb. 1). Bevor eine Katze in die Plethysmographie-Kammer gesetzt werden kann, muss eine Systemkalibrierung durchgeführt werden. Dazu wird ein Atemzug mit einem definierten Volumen (50 ml) simuliert. Diese Kalibrierung sollte täglich durchgeführt werden, um genaue Messergebnisse zu erhalten. Die Luftzufuhr wird der Katze individuell nach dem Körpergewicht angepasst. Während der Messung sitzt die Katze lediglich in einer Transportbox in der Messkammer oder in der Messkammer direkt, sodass für sie kein Stress entsteht. Bei der Messung ist zu beachten, dass die Katzen eine Akklimatisierungsphase benötigen. Wie lange diese mindestens sein muss, um stabile Messwerte zu erhalten, ist

bisher noch nicht bekannt. Nach der Akklimatisierungsphase folgt die Messphase. Sowohl während der Akklimatisierungs- als auch der Messphase sollte die Katze gut beobachtet werden, um bei Dyspnoe sofort reagieren und das Tier ggf. mit Sauerstoff versorgen zu können.

Die BWBP wird in der Humanmedizin ebenfalls eingesetzt. Hier wird sie jedoch, außer bei Säuglingen, in Kombination mit einem Verschlussmanöver (unter aktiver Mitarbeit des Patienten) genutzt.

### Funktionsmechanismen der barometrischen Ganzkörperplethysmographie

Bei der BWBP findet ein Luftaustausch zwischen dem Körper und der Kammer statt. Dieser Austausch schlägt sich in Druckänderungen nieder, die in Atmungswellenform dargestellt werden (Lomask 2006). Die Änderung des Kammerdrucks entsteht durch zwei Prozesse: zum einen durch Erwärmung und Anfeuchten der Luft (= Konditionierung) und zweitens durch die Expansion und Kompression des Thorax (Lomask 2006). Welche der beiden Mechanismen in welcher Stärke zu den Ergebnissen führt, wird kontrovers diskutiert (Drorbaugh und Fenn 1955, Enhorning et al. 1998, Lomask 2006, Lundblad et al. 2002). ▶

Foto: Hannah Gareis



**Abb. 1:** Barometrisches Ganzkörperplethysmographie-System für Katzen: Links im Bild die luftdicht verschlossene Plethysmographie-Messkammer. Obenauf der Whole-Body-Plethysmographie-Kontroller, der für die Sauerstoffzufuhr sorgt und mit Silikonschläuchen an die Kammer angeschlossen ist. Im oberen hinteren Viertel der Kammer befindet sich der Sensor für die Druckschwankungen, die über den Druckumwandler an den Computer weitergeleitet werden. Rechts im Bild befindet sich der PC zur Auswertung der Druckschwankungen.





## Fortbildung

Die Konditionierung während der Inspiration führt zu einer Ausdehnung der Luft, die zu einem erhöhten Kammerdruck führt. Während der Expiration kehrt sich der Mechanismus um. Dabei werden die BWBP-Signale sowohl durch den nasalen als auch den thorakalen Atemstrom verursacht und können nicht getrennt beurteilt werden (Balakrishnan und King 2014, Hoffman et al. 1999, Lomask 2006). Wenn die Konditionierung die einzige Größe bei der BWBP darstellen würde, könnte man aus dem Kammerdruck das Tidalvolumen berechnen (Lomask 2006). Der zweite Mechanismus stellt die Expansion und Kompression des Thorax dar. Die Thoraxbewegung wirkt durch das Verschiebevolumen auf den Kammerdruck (Criée et al. 2009). Um das Verschiebevolumen zu verstehen, müssen wir uns zunächst die Atemmechanik ins Gedächtnis rufen.

Bei Inspiration entsteht eine Expansion des Brustkorbs (durch Kontraktion des Zwerchfells und der Interkostalmuskulatur), weshalb das Lungenvolumen steigt. Dadurch kommt es zu einem negativen Alveolardruck (Unterdruck) (Hoffman 2007). Die Luft kann dem Unterdruck nicht direkt folgen. Zunächst muss ein Druckgradient aufgebaut werden, der den Strömungswiderstand überwinden kann. Das Verschiebevolumen ist der Unterschied zwischen der Luftmenge, die bei atmosphärischem Druck in der Lunge enthalten wäre, und der Luftmenge, die bei aktuellem Alveolardruck tatsächlich dort vorhanden ist. Das Verschiebevolumen ist jedoch nicht mit dem Atemzugvolumen gleichzusetzen (Criée et al. 2009). Bei Expansion des Brustkorbs geschieht in der Kammer Folgendes: Der Thorax dehnt sich aus, während die Luft aber noch nicht in die Lunge gezogen wird. Deshalb steigt das Kammervolumen um das Volumen, welches in der Lunge sein sollte, aber durch den Strömungswiderstand noch nicht ist. Das Verschiebevolumen „verkleinert“ das Kammervolumen, wodurch der Druck steigt. Dieser Druck wird gemessen (Criée et al. 2009). Mithilfe des Boyle-Mariotte-Gesetzes werden die Druckänderungen in Volumenänderungen umgerechnet (Balakrishnan und King 2014, Lomask 2006). Die Druckänderungen werden gegen die Zeit in einer Grafik aufgetragen (► Abb. 2).

### Messparameter der barometrischen Ganzkörperplethysmographie

Die Parameter Atemfrequenz, Gesamtatemzykluszeit, In- und Expirationszeit, maximaler in- und expiratorischer Spitzenfluss und der Expirationsfluss, an dem 25 %, 50 % und 75 % des Tidalvolumens ausgeatmet sind (► Tab. 2), können direkt durch die Druckänderungen erhoben werden (Lim et al. 2014). Mithilfe dieser Parameter können weitere Parameter, wie Minutenvolumen, Pause und verstärkte Pause, berechnet werden. Die wichtigste Größe stellt dabei das Tidalvolumen (TV) dar. Das TV kann anhand der Luftfeuchtigkeit, der Körpertemperatur, der Kammertemperatur und der Druckänderung der einzelnen Tidalvolumina berechnet werden (Lim et al. 2014). Das Tidalvolumen kann durch die BWBP nur qualitativ, nicht aber quantitativ bestimmt werden, weil die Druckschwankungen nicht nur durch die Konditionierung hervorgerufen werden (Enhornig et al. 1998).

Vor allem Penh als Messparameter für die Bronchokonstriktion wurde mehrfach in verschiedenen Studien evaluiert und wird kontrovers diskutiert. Penh kann helfen, die Luftstrombegrenzung einzuschätzen (Kirschvink et al. 2007b). Allerdings sollte man durch

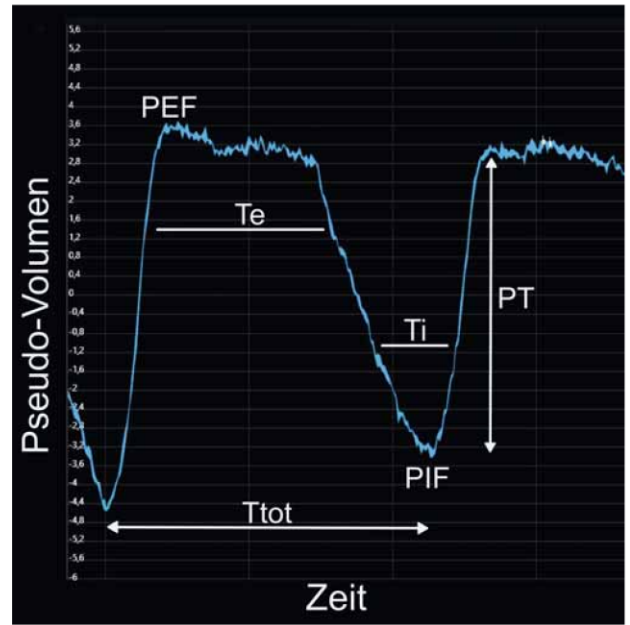


Foto: Lina Hörner

**Abb. 2:** Atmungszyklus, dargestellt durch die barometrische Ganzkörperplethysmographie. PEF: maximaler expiratorischer Spitzenfluss, PIF: maximaler inspiratorischer Spitzenfluss, Te: Expirationszeit, Ti: Inspirationszeit, Ttot: gesamte Atemzykluszeit, PT: Druckänderung aufgrund der einzelnen Tidalvolumina.

Penh nicht auf den Atemwegwiderstand rückschließen (Bates et al. 2004, van den Hoven 2007). Die Gründe dafür werden im Kapitel „Schwächen der barometrischen Ganzkörperplethysmographie“ behandelt.

### Wissensstand zur barometrischen Ganzkörperplethysmographie bei Katzen mit chronisch-entzündlichen Bronchialerkrankungen

Eine Bronchoalveolarlavage (BAL) sollte grundsätzlich immer erst nach der BWBP-Messung durchgeführt werden, da sie die Messergebnisse aufgrund einer möglichen Bronchokonstriktion beeinflussen kann (Kirschvink et al. 2005a). Bei der Interpretation der Parameter TV, MV, PIF und PEF müssen Alter und Geschlecht der Katzen berücksichtigt werden, da diese Parameter eine Abhängigkeit von beiden Faktoren zeigen (Kirschvink et al. 2006b). Auch bei adipösen Katzen konnte eine eingeschränkte Lungenfunktion festgestellt werden, die mit einer Veränderung der Parameter TV, MV, PIF und PEF einherging. Der Parameter Penh zeigte jedoch keine Gewichtsabhängigkeit (Garcia-Guasch et al. 2013, 2015). Bei Katzen besteht bei der Lungenfunktion eine zirkadiane Abhängigkeit, die sich in Abweichungen der Parameter Penh, Te und Ti auswirkt (Kirschvink et al. 2006b). Dieser zirkadiane Rhythmus konnte auch für Ratten nachgewiesen werden (Seifert und Mortola 2002).

Mithilfe des Parameters logPenh konnte in einer Studie zwischen FA und chronischer Bronchitis (CB) unterschieden werden (Allerton et al. 2013). In einer anderen Studie erwies sich Penh nicht als Parameter zur Differenzierung zwischen gesunden ►



## Fortbildung

**Tab. 2: Messparameter der barometrischen Ganzkörperplethysmographie**

Parameter	Formel	Maßeinheit	Erklärung
f		/min	Atemfrequenz
T <sub>tot</sub>		s	Gesamtatemzykluszeit
T <sub>i</sub>		s	Inspirationszeit
T <sub>e</sub>		s	Expirationszeit
PIF		ml/s	Maximaler inspiratorischer Spitzenfluss
PEF		ml/s	Maximaler expiratorischer Spitzenfluss
EF25		ml/s	Expirationsfluss, an dem 25 % des Tidalvolumens ausgeatmet sind
EF50		ml/s	Expirationsfluss, an dem 50 % des Tidalvolumens ausgeatmet sind
EF75		ml/s	Expirationsfluss, an dem 75 % des Tidalvolumens ausgeatmet sind
Tr oder RT		s	Relaxationszeit
TV		ml	Tidalvolumen
MV	TV*f	ml/min	Minutenvolumen
PAU	Te/RT-1	–	Pause: Vergleich von früher und später Expiration, Indikator für Bronchokonstriktion
Penh	(Te/RT-1)*PEF/PIF	–	Verstärkte Pause: Indikator für Bronchokonstriktion
PEF/EF50	PEF/EF50	–	Verhältnis der maximalen Expiration zu 50 % des Tidalvolumens
EIP		–	Pause zwischen dem Ende der Inspiration und dem Anfang der Expiration
EEP		–	Pause zwischen dem Ende eines Atemzugs (Ende Expiration) und dem Beginn des nächsten Atemzugs

Katzen und Katzen mit felinen chronisch-entzündlichen Bronchialerkrankungen (FBD) (Lin et al. 2014). Bei Katzen aus endemischen Gebieten, die eine signifikante Veränderung der Parameter PAU, Penh, MV und TV zeigen, sollte auch eine Infektion mit *Dirofilaria immitis* in Betracht gezogen werden (Garcia-Guasch et al. 2012).

Das Verhältnis PEF/EF50 ist ein weiterer potenzieller Indikator zur Unterscheidung zwischen gesunden und Katzen mit FBD. So konnte in einer Studie ein Cut-off-Wert von > 1,51 für diesen Parameter zwischen gesunden und erkrankten Katzen unterscheiden (73,9 % Sensitivität, 100 % Spezifität) (Lin et al. 2014, 2015). PEF/EF50 war außerdem mit dem Granulozytenanteil in der BAL-Flüssigkeit korreliert und sank signifikant nach Therapiebeginn (Lin et al. 2015).

Auch die Wirksamkeit von Medikamenten bei Katzen mit FBD konnte mittels BWBP-Messungen untersucht werden. So konnte festgestellt werden, dass sowohl inhaliertes Salbutamol als auch Ipratropiumbromid eine BAL-induzierte Bronchokonstriktion und damit Penh signifikant reduzierten (Kirschvink et al. 2005a). Auch die positive Auswirkung von inhalativem Budesonid auf Penh bei Katzen mit FBD konnte in einer Studie nachgewiesen werden (Galler et al. 2013).

### Schwächen der barometrischen Ganzkörperplethysmographie

Bei der BWBP-Messung werden Druckänderungen in der Kammer bewertet. Die Lungendruckänderungen und Atemflüsse werden nicht direkt gemessen, aber sie werden widerspiegelt. Deshalb werden bei der BWBP nur „Pseudoflüsse“ gemessen, die die Lungenmechanik nicht messen, aber Rückschlüsse zulassen (Bates et al. 2004, Hamelmann et al. 1997, Hoffman et al. 1999, Kirschvink 2008, Lomask 2006). Diese Messungen werden stark von Faktoren wie

der Systemkalibrierung, der Temperatur und der Luftfeuchtigkeit beeinflusst (Kirschvink 2008). Eine starke Bewegung des Patienten kann ebenfalls die Parameter beeinflussen, weil automatische Programme die Bewegung nicht ausreichend herauskalkulieren können. Aktive Tiere sollten deshalb bei der BWBP beobachtet werden. Dabei dürfen nur Messungen in Ruhephasen berücksichtigt werden (Lin et al. 2016).

Das Verschiebevolumen stellt ein sehr kleines Volumen (ca. ein Hundertstel des Minutenvolumen) dar. Aus diesem Grund ist die Messung fehleranfällig. In der Regel werden deshalb Programme angewendet, die bereits Störfaktoren wie atmosphärisches Rauschen oder Türbewegungen herausfiltern (Criée et al. 2009).

### Atemschleifen

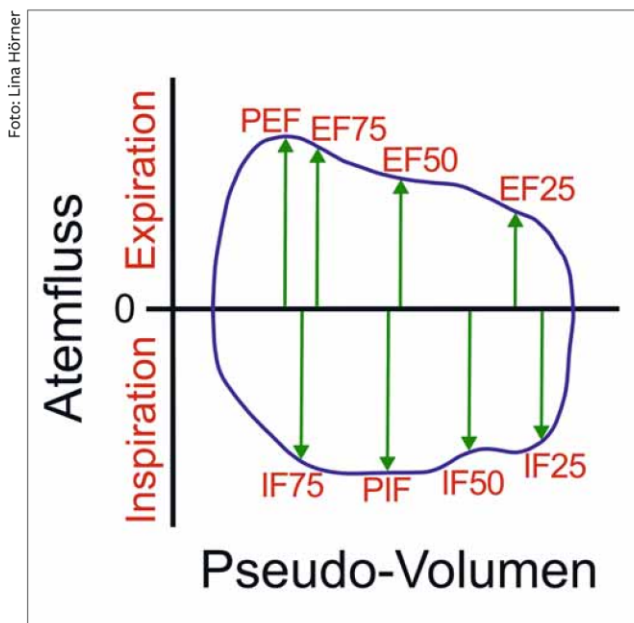
Die Flussänderungen der Spirometrie in der Humanmedizin können in Form von Kurven beschrieben werden. Für die Veterinärmedizin wurde diese Form der Analyse für die BWBP übernommen. Atemschleifen können sowohl über die Spirometrie bei meist sedierten Katzen als auch durch die BWBP bei wachen Katzen erhoben werden. Die einfachste Grafik stellt die Volumen-Zeit-Kurve (► Abb. 3) dar. Sie zeigt in der Y-Achse das Volumen und in der X-Achse die Zeit.

In der Humanmedizin wird die Fluss-Volumen-Kurve jedoch der Volumen-Zeit-Kurve vorgezogen, da sie für die Interpretation leichter zu lesen ist. In der Fluss-Volumen-Kurve kann die forcierte expiratorische Fluss-Volumen-Schleife (FEFVL) dargestellt werden (Criée et al. 2015). Bei der Fluss-Volumen-Kurve entsprechen der Fluss der Y-Achse und das Volumen der X-Achse. Die Kurve ist so aufgebaut, dass die Inspirationskurve nach unten verläuft, während die Expiration mit ihrem Spitzenwert (PEF) nach oben dargestellt wird (Criée et al. 2015). Das PIF ist dabei spät während der Inspiration und das PEF früh während der Expiration (McKiernan ►





## Fortbildung



**Abb. 3:** Systematische Darstellung einer pseudo-tidalen Atemfluss-Volumen-Schleife. PEF: maximaler expiratorischer Spitzenfluss, EF25, EF50, EF75: Expirationsfluss, an dem 25 %, 50 %, 75 % des Tidalvolumens ausgeatmet sind, PIF: maximaler inspiratorischer Spitzenfluss, IF25, IF50, IF75: Inspirationsfluss, an dem 25 %, 50 %, 75 % des Tidalvolumens eingeatmet sind.

und Johnson 1992). Dadurch ergibt sich die physiologische Kurvenform, die dem Buchstaben D ähnelt (Rozanski und Hoffman 1999). Wenn sich die Abflachung der Kurve auf der inspiratorischen Seite findet, ist eine extrathorakale Atemwegserkrankung wahrscheinlicher (McKiernan und Johnson 1992). PEF (Spitzenexpirationsfluss), EF25, EF50 und EF75 (Expirationsfluss, an dem 25 %, 50 %, 75 % des Tidalvolumens ausgeatmet sind) sind sogenannte Schleifenindizes. EF50 und EF75 können Hinweise auf eine periphere Obstruktion geben. Auch die Gesamtform der Kurve kann bewertet werden (Criée et al. 2015).

Katzen können nicht zu einer forcierten Expiration aufgefordert werden, daher werden bei ihnen tidale Atemfluss-Volumen-Schleifen (TBFVL) bestimmt (Balakrishnan und King 2014, Hoffman 2007). Eine Studie an unsedierten Katzen, die über eine Gesichtsmaske mit Pneumotachygraphen durchgeführt wurde, konnte zeigen, dass die TBFVL gut reproduzierbar waren und signifikante Unterschiede zwischen gesunden Katzen und Katzen mit FBD aufwiesen (McKiernan et al. 1993). In einer späteren Studie wurden die TBFVL durch eine BWBP erhoben. Da bei der BWBP nur die Messung von Pseudoflüssen möglich ist, werden die TBFVL in dieser Studie pseudo-tidale Atemfluss-Volumen-Schleifen (pTBFVL) genannt. Dabei werden die Pseudoflüsse gegen die Pseudovolumina aufgezeichnet. Nur die expiratorische Kurve der pTBFVL, nicht aber die inspiratorische Kurve, konnte zwischen gesunden und Katzen mit FBD unterscheiden. Eine konkave expiratorische Kurve lag bei 74 % der Katzen mit FBD vor (Lin et al. 2014).

### Bronchoprovokationsprobe

Bei der Bronchoprovokationsprobe wird mit unterschiedlichen Wirkstoffen versucht, eine Bronchokonstriktion hervorzurufen. Die Bronchokonstriktion kann klinisch durch eine expiratorische Dyspnoe und Husten in Erscheinung treten und ist die Folge der Bronchoprovokationsprobe (Kirschvink et al. 2007b). Mittel für die Provokationsprobe können in indirekte und direkte Parasympathomimetika eingeteilt werden, die in Gasform vernebelt werden. Als direktes Parasympathomimetikum führte Methacholin bei Katzen mit FBD schon bei geringen Mengen zu einer Bronchokonstriktion im Vergleich zu gesunden Tieren. Eine Untersuchung mit Histamin dagegen war nicht erfolgreich (Dye et al. 1996). Am häufigsten in Studien eingesetzt wurde das direkte Parasympathomimetikum Carbachol. Carbachol führt zu einem signifikanten Anstieg der Parameter PAU und Penh (Hoffman et al. 1999). Bei der Provokationsprobe wird das Gas so lange inhaliert, bis der Penh auf 300 % des Ausgangswerts erhöht ist (C-Penh300) (Allerton et al. 2013, Hirt et al. 2003, Kirschvink et al. 2007b). Das C-Penh300 war bei gesunden Katzen nicht von Geschlecht, Körpergewicht, Anzahl der Blut-Eosinophilen, Atemfrequenz, TV oder MV abhängig (Hirt et al. 2003). Eine andere Studie zeigte eine schwache Korrelation mit den BAL-Eosinophilen bei Katzen mit FBD. So konnte mithilfe des C-Penh300 eine Unterscheidung zwischen FA und CB angestellt werden (Allerton et al. 2013). Bei älteren gesunden Katzen war der C-Penh300 höher als bei jungen gesunden Katzen, was für eine geringere bronchiale Hyperreaktivität bei älteren Katzen spricht (Hirt et al. 2003). Wenn langsam ansteigende Vernebelungskonzentrationen von Carbachol verwendet wurden, war C-Penh300 signifikant niedriger als bei schnell steigenden Konzentrationen. Damit ist C-Penh300 beeinflusst vom verwendeten Konzentrationsprotokoll (Kirschvink et al. 2007b). Die Bronchokonstriktion lässt ca. 15 Minuten nach der Provokation mit Carbachol nach (Kirschvink et al. 2007b). Die Dosierung der Wirkstoffe ist stark vom Minutenvolumen abhängig, was eine Vergleichbarkeit der Vernebelung zwischen verschiedenen Katzen schwierig macht (Hirt et al. 2003).

Ein weiteres Substrat, das in einigen Studien zur Bronchoprovokationsprobe mittels BWBP eingesetzt wurde, war Adenosin-5'-Monophosphat (AMP) als indirekter Agonist. Auch hier war das Ziel das Erreichen des Penh300 %. Der Erfolg war allerdings eingeschränkt, da nicht alle Katzen mit FBD auf die Inhalation mit einer Bronchokonstriktion reagierten. Jedoch reagierte keine gesunde Katze auf die Provokation (Spezifität: 100 %, Sensitivität: 60 %). Daher scheint eine Lungenfunktionsmessung mit AMP-Provokation bei erkrankten Katzen, die auf die Vernebelung ansprechen, eine Möglichkeit zur Therapiekontrolle zu bieten. Als generelles diagnostisches Mittel eignet sich AMP hingegen nicht (Hirt et al. 2011). Die gleichen Beobachtungen konnten an anästhesierten Katzen gemacht werden (Chang et al. 2013).

Bronchoprovokationsproben wurden auch bereits in Bezug auf das Therapiemonitoring untersucht. Die meisten Studien nutzten Carbachol als Provokationsmittel. Bei gesunden Katzen konnte durch vorherige Inhalation mit Bronchodilatoren (Salbutamol, Salmeterol, Ipratropiumbromid) ein Bronchospasmus durch Vernebelung von Carbachol verhindert oder verzögert werden (Kirschvink et al. 2007b, Leemans et al. 2009). In Untersuchungen an Katzen mit FBD konnten eine Reduktion der Atemwegsreaktivität durch ▶



## Fortbildung

orale Glukokortikoide (Prednisolon) und inhalative Glukokortikoide (Fluticason und Budesonid) erreicht werden (Galler et al. 2013, Kirschvink et al. 2006a, Leemans et al. 2012). Metacholin scheint als Substrat für das Therapiemonitoring durch Bronchoprovokationsprobe nicht geeignet zu sein, da sich mit diesem Medikament die Atemwegsreaktivität vor und nach der Behandlung von FBD mit oralen und inhalativen Glukokortikoiden nicht unterschied (Reinero et al. 2005).

### Sonderformen der Plethysmographie

Die Head-out-Ganzkörperplethysmographie stellt vor allem eine Messmöglichkeit bei Hunden dar, die aufgrund ihres Hecheln die plethysmographischen Messungen verfälschen würden. Wie der Name sagt, wird der Hundekörper dazu in einer Plexiglasbox platziert, während der Hundekopf in der Außenluft verbleibt. Zeitgleich wird durch eine Gesichtsmaske eine Spirometrie vorgenommen (Bedenice et al. 2004, 2006). Mithilfe dieser Methode kann der spezifische Atemwegswiderstand (sRaw) gemessen werden (Hoffman 2007). Der spezifische Atemwegswiderstand ist das Verhältnis von Alveolardruck und der Luftströmung. Er entspricht nur der Atemarbeit, nicht dem eigentlichen Atemwegswiderstand, da der spezifische Atemwegswiderstand zusätzlich zum Atemwegswiderstand noch das Lungenvolumen berücksichtigen muss. Um den Atemwegswiderstand (Raw) und auch das Lungenvolumen zu bestimmen, sind weitere Untersuchungen nötig, die ein aktives Mitwirken des Patienten erfordern. Diese sind in der Tiermedizin nicht realisierbar. Aber darin liegt auch die Stärke des sRaw, denn er ist ein stabiler Strömungsparameter, der nicht von der Patient compliance abhängig und daher gut reproduzierbar ist (Criée et al. 2009). Ein ähnliches Verfahren wurde bei Mäusen angewendet, um den nasalen getrennt vom thorakalen Fluss zu untersuchen. Für diesen Versuch wurde die Maus in einen Doppelkammer-Plethysmographen verbracht (Lomask 2006).

In einer Studie mit anästhesierten Katzen versuchte man, die forcierte expiratorische Fluss-Volumen-Schleife nachzuempfinden, indem die Katzen in eine aufblasbare Jacke gepackt wurden. Durch schnelles Aufblasen entstand eine Thoraxkompression, die eine forcierte Expiration imitierte. Die Katzen wurden spirometrisch über eine Gesichtsmaske, die mit einem Pneumotachygraphen verbunden war, untersucht. Auf diese Weise konnten forcierte expiratorische Fluss-Volumen-Schleifen erhoben werden (Bark et al. 2007).

### Zusammenfassung

Die Spirometrie stellt durch die direkte Messung des Luftstroms zwar eine gute Möglichkeit zur Evaluation der Lungenfunktion dar, hat aber aufgrund der Notwendigkeit einer Narkose keinen nennenswerten Mehrwert zur gängigen Diagnostik (BAL).

Die BWBP stellt zwar eine indirekte Messung der Lungenfunktion dar, bietet aber aufgrund ihres nichtinvasiven Charakters große Vorteile. Besonders die Bronchokonstriktion von Katzen im Status asthmaticus scheint zuverlässig und schonend erkannt werden zu können. Bisher ist noch nicht bekannt, wie sich diverse andere Erkrankungen (z. B. bakterielle Pneumonie, pulmonale Neoplasien) auf die Parameter der BWBP auswirken. Es werden also noch einige Studien nötig sein, um die BWBP zum Ausschluss

wichtiger Differenzialdiagnosen nutzen zu können. Vielleicht wird die BWBP Untersuchungen wie die BAL auch niemals komplett ersetzen können. Dennoch scheint vor allem der BWBP-gestützte Bronchoprovokationstest ein vielversprechendes Mittel zum Therapiemonitoring zu sein, wenn ein Ausgangswert für den Patienten bekannt ist. Bisher existiert keine andere Diagnostik, mit deren Hilfe der Therapieerfolg zuverlässig beurteilbar ist.

## Allergiediagnostik

### Einleitung

Schon früh kam der Verdacht auf, dass es sich beim FA um eine Hypersensibilitätsreaktion vom Typ I handelt (Dye et al. 1996). Diese These wird durch die Tatsache unterstützt, dass sich durch die Sensibilisierung mittels subkutaner oder intramuskulärer Injektionen von klinisch relevanten Allergenen (Hausstaubmilbe, Bermudagrass, *Ascaris suum*) bei der Hauskatze ein FA mit Merkmalen einer allergischen Reaktion und einem akuten T-Helfer-2-Zytokin-Profil induzieren lässt (Kirschvink et al. 2007a, Norris Reinero et al. 2004, Padrid et al. 1995, 1996). T<sub>H</sub>2-Zellen sezernieren hauptsächlich Interleukin (IL) 4, IL-5, IL-6 und IL-13. Vor allem IL-13 induziert eine vermehrte Bildung von Immunglobulin E (IgE) (Deo et al. 2010). IgE führt an den Mastzellen zu einer Degranulation mit Freisetzung der Entzündungsmediatoren (Histamin, Prostaglandin, Leukotrien) (Kaneko et al. 1995, Murphy und Weaver 2018, Peebles et al. 1998). Diese Mediatoren der eosinophilen Degranulation führen zu allergischen Symptomen mit vermehrter Schleimbildung, Bronchokonstriktion und Umbau der unteren Atemwege (Loewenstein und Mueller 2009, Murphy und Weaver 2018, Reinero 2011). Man spricht daher bei FA von einer T<sub>H</sub>2-Zell-getriebenen Immunantwort.

In der Humanmedizin wurde in Studien ein erhöhter Serum-IgE-Spiegel bei Asthmapatienten nachgewiesen (Custovic et al. 2011, Resch et al. 2015, Sonntag et al. 2019). So spielen beim Menschen bei ca. 50 % der Asthmafälle Allergene eine Rolle (Douwes et al. 2002). Dennoch macht die allergische Komponente nur einen Teil der asthmatischen Erkrankung aus und die Einflussgröße von Allergenen bei natürlich auftretender Erkrankung ist nicht vollständig geklärt (Buller et al. 2020, Douwes et al. 2002, Moriello et al. 2007). Auch eine genetische Veranlagung und deren Wechselwirkung mit der Exposition gegenüber Umweltallergenen spielen eine Rolle bei der Entstehung von Asthma (Han et al. 2020, Moffatt et al. 2007, Murphy und Weaver 2018, Plant et al. 2014, Russell und Brightling 2017, Ukena et al. 2008, Ying et al. 2001). Es wird angenommen, dass die Umweltfaktoren und die genetische Veranlagung zu jeweils 50 % für die Entwicklung von Asthma beim Menschen verantwortlich sind (Murphy und Weaver 2018).

Bei Katzen mit FBD konnte sowohl beim Intradermal-Test als auch beim Serum-IgE-Test eine signifikantere Reaktion auf getestete Allergene festgestellt werden (Moriello et al. 2007). Interessant ist auch, dass Katzen mit FBD oft eine dermatologische Erkrankung aufweisen (Moriello et al. 2007). Diese Beobachtung wurde auch in der Humanmedizin gemacht (Murphy und Weaver 2018). Eine positive Reaktion in einem Allergietest bedeutet nicht immer, dass das betreffende Allergen auch der Auslöser der klinischen Symptomatik sein muss (Moriello et al. 2007).





Daher müssen positive Reaktionen immer in Zusammenhang mit der klinischen Vorgeschichte gesetzt werden (Mueller 2019).

Die Pathogenese von CB ist bisher nicht geklärt. In der Humanmedizin besteht der Verdacht, dass die neutrophile Entzündung durch ein  $T_H17$ -verwandtes Zytokin-Muster mit IL-17a, IL-22 und IL-23 hervorgerufen wird (Choy et al. 2015, Di Stefano et al. 2009). Diese Form der Entzündung ist wahrscheinlich Folge von vorangegangenen Atemwegsinsulten durch organischen Staub oder auch bakterielle oder virale Endotoxine (Douwes et al. 2002, Holtzman et al. 2005, Zock et al. 2001). Ob eine allergische Komponente bei der Pathogenese von neutrophilen und gemischten Entzündungen eine Rolle spielt, ist für die Katze bisher nicht geklärt. In der Humanmedizin gibt es Hinweise, dass der bronchiale und Serum-IgE-Gehalt auch bei einer neutrophilen Entzündung der unteren Atemwege erhöht ist (Bullone et al. 2019, Ying et al. 2001). In Katzenmodellen konnte ein Anstieg sowohl der Eosinophilen also auch der Neutrophilen in der BALF nach einer Sensibilisierung mit *Ascaris suum* hervorgerufen werden (Kirschvink et al. 2007a). Dennoch konnte bei natürlich erkrankten Katzen mit FA eher eine Serum-IgE-Reaktion festgestellt werden als bei Katzen mit einer gemischten Entzündung der unteren Atemwege (Buller et al. 2020).

### Allergene

Wahrscheinlich treten bei Haustieren und Menschen ähnliche allergische Erkrankungen aufgrund der gemeinsamen Umweltfaktoren auf (Norris Reinero et al. 2004, Schafer und Berry 1995). Beim Menschen sind vor allem pharmakologische Wirkstoffe (z. B. Aspirin) sowie Umwelt- und Luftschadstoffe wichtige Auslöser von Asthma (McCarty und Ferguson 2014). In einer humanmedizinischen Studie wurde ein höherer Asthmaschweregrad bei Patienten mit einer höheren Bakterien- und Pilzexposition festgestellt (Yamamoto et al. 2012). Bei Katzen mit FBD, nicht aber bei gesunden Katzen, konnte am häufigsten die Hausstaubmilbe *Dermatophagoides farinae* als Aeroallergen identifiziert werden (Buller et al. 2020, Moriello et al. 2007, van Eeden et al. 2020), wobei die meisten Tiere (74 %) zusätzlich eine Polysensibilisierung auf andere Allergene aufwiesen (van Eeden et al. 2020). Häufig nachweisbare IgE bei Katzen mit Asthma waren außerdem spezifisch für Vorratsmilben, Kräuter, Bäume, Gräser und/oder Schimmelpilze (Buller et al. 2020, Moriello

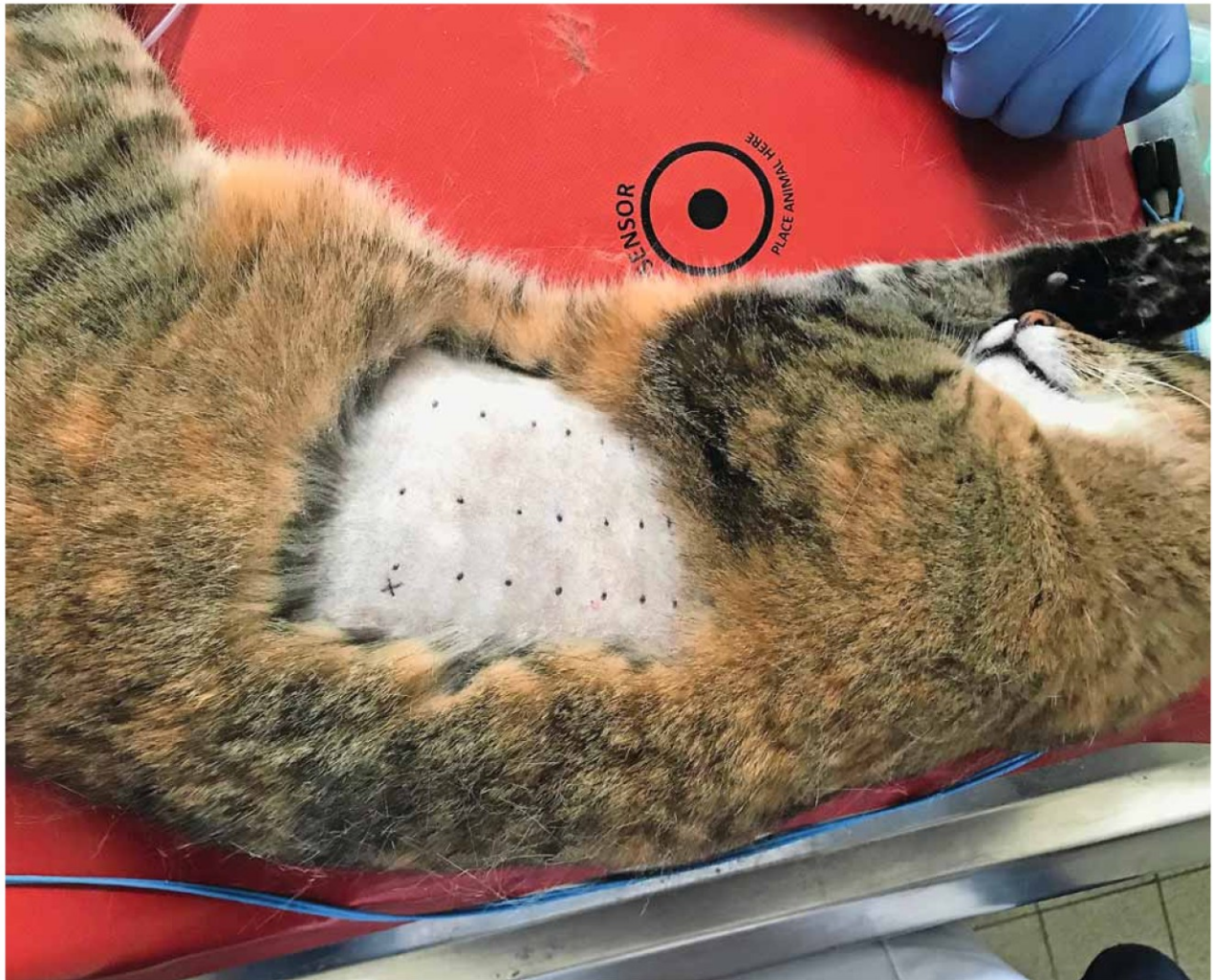
et al. 2007). Bei gesunden Kontrollkatzen hingegen konnten allergenspezifische IgE gegen andere Aeroallergene nachgewiesen werden (Buller et al. 2020). Interessanterweise scheinen vor allem Wohnungskatzen häufiger positive Allergenreaktionen zu zeigen (van Eeden et al. 2020).

Auslöser für eine CB sind in der Tiermedizin noch nicht genauer untersucht worden. In der Humanmedizin ist der Hauptauslöser für ein CB Zigarettenrauch. Aber auch Menschen, die einer hohen Schadstoffbelastung durch Landwirtschaft, Textil-, Papier-, Holz- oder chemische Industrie oder Lebensmittelverarbeitung ausgeliefert sind, entwickeln eher eine CB (Takeyama et al. 2001, Zock et al. 2001). Auch eine vorangegangene Infektion kann für eine CB prädisponieren (Holtzman et al. 2005, Reinero 2011). ▶



## Fortbildung

Foto: Lina Hörner



**Abb. 4:** Intradermal-Test bei einer Katze. Markierungen auf der freirasierten Haut zeigen die Lokalisationen der Allergen-Injektionen. Katzentypisch sehr milde Reaktionen auf die Allergene.

### Nachweismethoden

Grundsätzlich wird zwischen In-vivo- und In-vitro-Diagnostik unterschieden. Unter In-vivo-Tests versteht man z. B. den Haut-Prick-Test und den Intradermal-Test (Ansotegui et al. 2020). In-vitro-Diagnostik beschäftigt sich mit dem Nachweis von Gesamt-Serum-IgE und allergenspezifischem Serum-IgE. Jede Nachweismöglichkeit für sich birgt jedoch auch Schwächen und hat je nach Durchführung eine unterschiedliche Aussagekraft.

### In-vivo-Verfahren

In der Humanmedizin stellt der Haut-Prick-Test den Goldstandard dar. Bei diesem Test wird eine Allergenlösung auf die Haut aufgetropft und durch einen oberflächlichen Stich mit einer Lanzette in die Cutis eingebracht. Ein Feld mit Kochsalzlösung dient als Negativkontrolle. Das Einbringen des Allergens in die Haut führt zur Bindung an allergenspezifisches IgE auf Mastzellen und damit

zur Quervernetzung, die dann eine Degranulation mit Histaminfreisetzung bewirkt. Damit detektiert der Haut-Prick-Test eine Überempfindlichkeitsreaktion vom Typ I. Der Haut-Prick-Test hat eine hohe Spezifität und eine hohe Sensitivität (Ansotegui et al. 2020). Aufgrund von fehlenden Standardisierungen findet dieser Test in der Veterinärmedizin keine Anwendung.

Beim Intradermal-Test (IDT, auch „Quaddeln“ genannt) wird eine definierte Allergenmenge, gelöst in steriler Kochsalzlösung, intrakutan injiziert (► Abb. 4). Dabei wird zusätzlich zu einer Negativkontrolle (mit Kochsalzlösung) eine Positivkontrolle mit Histamin verwendet. Die Reaktion zeigt sich nach spätestens 20 Minuten. Der IDT bringt sowohl Überempfindlichkeitsreaktionen vom Typ I als auch Überempfindlichkeitsreaktionen vom verzögerten Typ zum Vorschein. Dieser Test hat eine höhere Sensitivität als der Haut-Prick-Test, aber eine geringere Spezifität. Außerdem ist dieses Vorgehen invasiver und kann zu stärkeren Reaktionen führen, ►





## Fortbildung

weshalb er in der Humanmedizin nur selten zur Anwendung kommt (Ansotegui et al. 2020).

Vor allem bei der In-vivo-Diagnostik können präanalytische, analytische und postanalytische Schwierigkeiten auftreten. So haben alle Hauttests gemein, dass sie von der Reinheit und dem Ursprung der Allergen-Extrakte abhängig sind (Ansotegui et al. 2020, Wojtalewicz et al. 2018). Außerdem ist sowohl die Durchführung als auch die Auswertung von der Erfahrung des Untersuchers abhängig. Zusätzlich besteht beim IDT das Risiko einer anaphylaktischen Reaktion (Ansotegui et al. 2020).

Bisher wurden nur wenige Studien zum IDT bei Katzen mit FBD durchgeführt; daher ist die Datenlage mäßig. In einer experimentellen Studie, in der die FA-auslösenden Allergene (Bermudagrass-Allergene oder Hausstaubmilben-Allergene) bekannt waren, konnten für den IDT eine Sensitivität von 90,9 % und eine Spezifität von 86,7 % festgestellt werden (positiver prädiktiver Wert 83,3 % und negativer prädiktiver Wert 92,9 %) (Lee-Fowler et al. 2009a). Erschwerend kommt hinzu, dass eine Durchführung nur in Sedation oder Narkose möglich ist und die Besitzercompliance durch die erforderliche großzügige Rasur herabgesetzt ist. Weiterhin hat sich gezeigt, dass IDT bei Katzen oft nur subtile und kurzlebige Reaktionen zeigen (Loewenstein und Mueller 2009, Moriello et al. 2007).

### In-vitro-Diagnostik

Das Gesamt-Serum-IgE scheint ein schlechter Indikator zu sein, um zwischen gesunden und Katzen mit FBD unterscheiden zu können. Es war sowohl bei Katzen mit FA als auch bei Tieren mit parasitärem Befall signifikant höher als bei gesunden Katzen (Delgado et al. 2010).

Allergenspezifische Serum-IgE-Antikörper lassen sich durch drei gängige Tests (FcεRIα-basierter ELISA, monoklonaler Antikörpertest und enzymimmunometrische Methode) nachweisen. Weiterhin werden auch andere etablierte Tests eingesetzt, wie der indirekte ELISA mit monoklonalen Antikörpern, die von rekombinanten IgE abgeleitet sind. Die Assays folgen dem Prinzip, dass Antigene auf einer festen Oberfläche (Festphase) fixiert werden, an die das allergenspezifische Serum-IgE bindet (Stone et al. 2010). Das gebundene Serum-IgE wird dann durch verschiedene testspezifische Methoden nachgewiesen (Ansotegui et al. 2020). Beeinflussende Komponenten sind dabei Menge und Qualität des Allergens, Grad der IgE-Bindung und Grad der Blockierung der IgE-Bindung durch IgG. Diese Faktoren ergeben eine Variabilität der nachgewiesenen Konzentrationen an IgE mit den verschiedenen Tests (Wang et al. 2008). Allgemein ist der diagnostische Nutzen der IgE-Bestimmung stark von der Qualität des IgE-Testverfahrens abhängig (Plant et al. 2014). Um eine Vergleichbarkeit der Werte zu erreichen, sollten deshalb möglichst eine Testmethode evaluiert und daraus Erfahrungswerte gezogen werden (Ansotegui et al. 2020, Mueller 2019).

Beim hochaffinen IgE-Rezeptor-basierten (FcεR1-)ELISA werden humane FcεRIα-Ketten der Mastzellen als Reagenz verwendet, um IgE nachzuweisen (Stedman et al. 2001). Diese polyklonalen ELISA-Tests waren Gegenstand verschiedener Studien (Foster et al. 2003, Lee-Fowler et al. 2009a, van Eeden et al. 2020). Bei dieser Technik ist eine gute Vergleichbarkeit zwischen den Laboratorien

gegeben (Thom et al. 2010). Je nach Allergen konnte durch den FcεR1-ELISA das allergenspezifische Serum-IgE bei Hunden und Katzen mit einer Sensitivität von 19,3 bis 77,1 % und einer Spezifität von 64,2 bis 100 % nachgewiesen werden (positiver prädiktiver Wert = 100 % und negativer prädiktiver Wert = 63,8 %) (Foster et al. 2003, Lee-Fowler et al. 2009a). Mehrere Studien, die sich mit der Untersuchung von allergenspezifischem IgE bei Katzen mit FBD beschäftigten, verwendeten den FcεRIα-basierten ELISA (Buller et al. 2020, Moriello et al. 2007, van Eeden et al. 2020).

Eine Alternative zum FcεR1-ELISA ist der auf monoklonalen Antikörpern basierende (mac) ELISA (Lee et al. 2009, 2012). Beim macELISA sind negative Ergebnisse oft reproduzierbar, während positive Tests eine hohe Variabilität aufweisen (Patterson et al. 2005). Der macELISA wurde bisher nur bei Hunden untersucht und ist für die Katze nicht validiert.

Ein Nachweis von allergenspezifischem IgE mithilfe eines enzymimmunometrischen Flüssigphasen-Assay-Tests scheint bisher nicht vielversprechend zu sein, da die Ergebnisse deutlich vom FcεRIα-basierten ELISA abweichen (Lee-Fowler et al. 2009a).

Der Intradermal-Test zeigte in einer experimentellen Studie bei Katzen mit induziertem FA eine höhere Sensitivität, aber eine geringere Spezifität als der Serum-IgE-Nachweis (Lee-Fowler et al. 2009a). Mit ihrer hochspezifischen Bestimmung sind Serum-IgE-Nachweise sinnvoll, um Allergene vor dem Beginn einer Allergen-Immuntherapie zu identifizieren (Ansotegui et al. 2020, Lee-Fowler et al. 2009a, Norris Reiner et al. 2004). Dennoch sollten sowohl der Intradermal- als auch der Serum-IgE-Test im Zusammenhang mit der klinischen Vorgeschichte des Patienten betrachtet werden. Nur so kann zwischen einer reinen subklinischen Sensibilisierung und einer Allergie (mit klinisch relevanten Symptomen) unterschieden werden (Ansotegui et al. 2020, Hillier und DeBoer 2001, Moriello et al. 2007, Mueller 2019, Reiner 2011).

### Einflussfaktoren auf den IgE-Gehalt

Zusätzlich zur unterschiedlichen Aussagekraft verschiedener Testsysteme kommen natürliche Einflussfaktoren auf die Serum-IgE-Konzentration hinzu. In der Humanmedizin wurden bei Individuen Schwankungen des Serum-IgE-Gehalts über das Jahr festgestellt, was auf die saisonalen Veränderungen der natürlichen Exposition zurückzuführen ist (Hatipoğlu et al. 2016, Louis et al. 2019, Nahm et al. 1998). IgE hat im Blut nur eine Halbwertszeit von zwei bis drei Tagen und bei ausbleibender Allergen-Exposition werden die IgE-Blutspiegel niedriger (Stone et al. 2010). Außerdem scheint der IgE-Spiegel beim Menschen im Altersverlauf und bei der Katze abhängig von der Haltungsumgebung zu variieren (Belova et al. 2012, Louis et al. 2019).

In einer Untersuchung bei Katzen mit FA war die quantitative allergenspezifische IgE-Konzentration nicht signifikant mit dem klinischen Schweregrad oder dem Grad der Atemwegeseosinophilie korreliert (van Eeden et al. 2020). Ebenso konnte in einer anderen Studie kein Zusammenhang zwischen der Dauer der Symptome oder dem Prozentsatz der Eosinophilen in der BAL und dem Serum-IgE-Nachweis für bestimmte Allergene gefunden werden (Buller et al. 2020).

Falls das zu testende Tier bereits eine orale oder inhalative Therapie mittels Glukokortikoiden erhält, sollte diese für zwei Wochen



vor einen Intradermal-Test ausgesetzt werden. Die Auswirkung einer Glukokortikoid-Gabe auf den Serum-IgE-Test ist nicht völlig geklärt, weshalb die orale Therapie im Zweifel zwei Wochen vor dem Test pausiert werden sollte. Die inhalative Therapie mit Kortikosteroiden scheint das allergenspezifische Serum-IgE geringer zu beeinflussen (Chang et al. 2011, Reinero et al. 2005).

### Einsatz der Allergiediagnostik zur Therapieplanung

Neben der Expositionsvermeidung kann die Allergiediagnostik auch eingesetzt werden, um eine spezifische Immuntherapie (sIT) zu planen. Bei Katzen mit FBD wurde der positive Effekt der Expositionsvermeidung nach Ermittlung der Allergene mittels Serum-IgE geschildert (Adamama-Moraitou et al. 2004, Corcoran et al. 1995). Einige Studien haben den Einsatz der sIT bei Katzen untersucht.

Bei der sIT (Desensibilisierung) werden Allergene injiziert, um eine Immunantwort auszulösen, die zu einer Aktivierung regulatorischer T-Zellen und immunsuppressiver Zytokine führt (Muel-ler 2019, Reinero et al. 2006). Dadurch wird die IgE-dominierte Immunreaktion zu einer IgG-dominierten umgewandelt (Murphy und Weaver 2018). Bei Katzen mit induziertem FA führte eine

spezifische Immuntherapie zum Absinken von BALF-Eosinophilen, IL-4 und IL-5 (Lee-Fowler et al. 2009b, Reinero et al. 2006). In einer Studie mit natürlich erkrankten FA-Katzen konnte eine Verbesserung der klinischen Symptome um 86 % durch eine sIT festgestellt werden (Halliwell 1997).

Die sIT haben beim Hund dieselbe Erfolgsrate, unabhängig davon, ob die Allergene durch einen Intradermal-Test oder einen Serum-IgE-Test ausgesucht wurden (Loewenstein und Mueller 2009).

### Zusammenfassung

Der IDT liefert zwar sehr sensitive Ergebnisse, ist aber aufgrund der damit verbundenen Risiken (Narkose) und subtilen Ergebnisse in der Praxis schwer durchführbar. Allergenspezifische Serum-IgE-Tests sind hingegen einfach durchzuführen. Der einzige Fallstrick liegt in der Auswahl der Nachweismethode für die allergenspezifischen IgE. Der infrage kommende Test sollte kritisch auf Validierung für die Tierart überprüft werden. Um eine Vergleichbarkeit zwischen und innerhalb der Patienten zu gewährleisten, sollte die Methode innerhalb einer Praxis/Klinik nicht gewechselt werden. Die Ergebnisse von IgE oder IDT müssen immer im ►





## Fortbildung

Zusammenhang mit Symptomen und Umweltfaktoren interpretiert werden, da sich auch gesunde Tiere gegen Umweltallergene sensibilisieren können. Falls bereits eine Therapie durchgeführt wird, muss bei diesem Test in jedem Fall die orale, nicht unbedingt die inhalative Glukokortikoid-Therapie pausiert werden. Insgesamt bietet der spezifische Serum-IgE-Test eine gute Möglichkeit, um Allergene für eine sIT auszuwählen und somit die Symptome von Katzen mit FBD zu reduzieren.

### Biomarker

Es wurden verschiedene Biomarker für die Diagnostik bei FBD untersucht. Die Intention lag darin, Marker zu finden, die nicht nur eine diagnostische Aussagekraft, sondern auch einen Nutzen für die Therapieüberwachung haben. Weiterhin wurden Anstrengungen unternommen, einen Biomarker zu finden, der eine Unterscheidung zwischen CB und FA zulässt. Dabei wurden verschiedene Biomarker in BALF, Urin und der Ausatemluft evaluiert.

### Bronchoalveolarlavage-Flüssigkeit

Bisher wurden in der BALF Endothelin-1, IL-4, Interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), Tumor-Nekrose-Faktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), Stickoxid (NO)-Metaboliten und Matrixmetalloproteinase-9 (MMP-9) untersucht. Endothelin-1 ist ein proinflammatorischer Marker, der an der Ausbildung einer Bronchokonstriktion und an strukturellem Umbau der Atemwege beteiligt ist (Hay et al. 1999). Bei Katzen konnte nach der experimentellen Sensibilisierung mit Bermudagrass-Antigen signifikant mehr Endothelin-1 in der BALF gemessen werden als bei einer gesunden Kontrollgruppe. Dabei war Endothelin-1 signifikant mit der Eosinophilenzahl in der BALF korreliert (Sharp et al. 2013).

Weitere Biomarker wie IL-4, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  und Gesamt-NO-Metaboliten wurden in einer Studie sowohl bei experimentell sensibilisierten als auch bei natürlich erkrankten Katzen mit FA und CB untersucht, um ein Unterscheidungsmerkmal zwischen FA und CB zu finden. Dabei lagen IL-4 und IFN- $\gamma$  bei den meisten Katzen unter der Nachweisgrenze und konnten daher nicht ausgewertet werden. TNF- $\alpha$  und Gesamt-NO-Metaboliten ermöglichten keine Unterscheidung zwischen FA und CB, weder bei natürlich entstandener noch bei induzierter Erkrankung (Nafe et al. 2010).

Matrixmetalloproteinasen spielen eine wichtige Rolle beim asthmatischen Gewebsumbau und MMP-9 wurde vermehrt in der BALF von unbehandelten humanen Asthmatikern gefunden (Mautino et al. 1997). Erste Untersuchungen in der BALF von Katzen konnten zeigen, dass MMP-9 nach *Ascaris suum*-Sensibilisierung signifikant anstieg im Vergleich zur Kontrollgruppe. Damit scheint MMP-9 ein vielversprechender Marker für bronchiale Entzündungen zu sein (Kirschvink et al. 2007a).

### Urin

Meerschweinchen stellten sich nach Sensibilisierung mit Ovalbumin als Modelltiere für humanes Asthma heraus. An ihnen wurden verschiedene Metaboliten (z. B. Aceton, Methylamine, Oxalacetat) aus dem Urin untersucht. Diese Metaboliten wurden mithilfe eines Protonen-Kernspinresonanzspektroskops charakterisiert und quantifiziert. Das dadurch entstandene metabolische Bild unterschied sich signifikant zwischen Kontrolltieren und Meerschweinchen, die mit Ovalbumin sensibilisiert wurden (Saude et al. 2009).

Eine Studie an Katzen beschäftigte sich mit der Messung von Cysteinyl-Leukotrienen aus dem Urin. Dabei handelte es sich um Metaboliten der Lipoxygenierung, die viele biologische Vorgänge beeinflusst (Nicosia et al. 2001). Es konnte kein Unterschied der Cysteinyl-Leukotrien-Konzentration im Urin zwischen Katzen, die mithilfe von Bermudagrass- und Hausstaubmilben-Allergenen sensibilisiert wurden, und gesunden Kontrollkatzen festgestellt werden (Norris et al. 2003b).

### Ausatemluft

In der Humanmedizin existieren bereits einige Studien, die verschiedene Produkte der Expirationskondensate (EBC) betrachtet haben. Sie sollen eine nichtinvasive Methode zur Bewertung von Atemwegserkrankungen liefern. Die meiste Beachtung erhielt hierbei die Konzentration von Wasserstoffperoxid ( $H_2O_2$ ) als Indikator für oxidativen Stress bei verschiedenen Erkrankungen der unteren Atemwege (Kharitonov und Barnes 2003). Bei Katzen wurden bisher zwei Studien zur nichtinvasiven Analyse von  $H_2O_2$  im EBC vorgestellt. Zur Sammlung der EBC werden die Katzen in eine luftdichte Acrylkammer (ähnlich der barometrischen Ganzkörperplethysmographie) gesetzt. Über eine Öffnung am oberen Teil einer Kammerseite wird Luft eingeblasen. An der gegenüberliegenden Kammerseite im unteren Teil der Wand wird ein Schlauch zum Ableiten der Expirationsluft angebracht. Dieser Schlauch ist mit einem U-förmigen Kondensationsrohr (in bisherigen Studien aus Edelstahl) verbunden. Das Kondensationsrohr wird wiederum in ein Eisbad getaucht, wodurch die Expirationsluft zügig heruntergekühlt wird. Dadurch sammelt sich nach 20–30 Minuten ca. 1 ml EBC im Kondensationsrohr an. Das EBC wird spektrometrisch auf seine  $H_2O_2$ -Konzentration analysiert (Sparkes et al. 2004).

Eine Studie verglich die  $H_2O_2$ -Konzentrationen im EBC mit dem prozentualen Anteil der Granulozyten in der BALF von gesunden Katzen mit denen von Katzen, die mit *Ascaris suum* sensibilisiert wurden. Es stellte sich heraus, dass die  $H_2O_2$ -Konzentration bei sensibilisierten Katzen signifikant mit dem prozentualen Eosinophilenanteil in der BALF korrelierte. Somit scheint die  $H_2O_2$ -Konzentration im EBC eine Option für das Therapiemonitoring zu sein (Kirschvink et al. 2005b). Leider ist die Messung apparativ sehr aufwendig und es müssen für Katzen noch standardisierte Messprotokolle validiert werden (Kirschvink et al. 2005b, Sparkes et al. 2004). Außerdem ist die Messung nicht sehr spezifisch und wird durch viele Umstände beeinflusst (Infektion der oberen und unteren Atemwege, Bronchiektasien, Eigenschaften des Kondensationsgeräts, Umstände des Sammelns) (Hoffmeyer et al. 2009, Kharitonov und Barnes 2003).

### Zusammenfassung

Insgesamt existieren bisher nur wenige nützliche Ansätze für Biomarker. Es werden noch einige Untersuchungen, vor allem an Katzen mit natürlich auftretendem FA und CB, nötig sein. Selbst bei vielversprechenden Parametern wie der  $H_2O_2$ -Konzentration im EBC wird noch einige Zeit vergehen, bis die Untersuchungen den Weg in die Praxis finden werden. Wünschenswert wären sicherlich auch Biomarker aus dem Blut, um Relevanz für die Praxis zu erlangen. Hierzu fehlen bisher jedoch Studien.



### Conflict of interest

Hiermit erklären die Autorinnen, dass sie keine geschützten, finanziellen, beruflichen oder anderen persönlichen Interessen haben, welche die im Manuskript dargestellten Inhalte oder Meinungen beeinflussen könnten. ■

### Literatur

- Adamama-Moraitou KK, Patsikas MN, Koutinas AF (2004): Feline lower airway disease: a retrospective study of 22 naturally occurring cases from Greece. *J Feline Med Surg* 6: 227–233.
- Allerton FJ, Leemans J, Tual C, Bernaerts F, Kirschvink N, Clercx C (2013): Correlation of bronchoalveolar eosinophilic percentage with airway responsiveness in cats with chronic bronchial disease. *J Small Anim Pract* 54: 258–264.
- Anotegui IJ, Melioli G, Canonica GW, Caraballo L, Villa E, Ebisawa M, Passalacqua G, Savi E, Ebo D, Gómez RM, Luengo Sánchez O, Oppenheimer JJ, Jensen-Jarolim E, Fischer DA, Haahtela T, Antila M, Bousquet JJ, Cardona V, Chiang WC, Demoly PM, DuBuske LM, Ferrer Puga M, Gerth van Wijk R, González Díaz SN, Gonzalez-Estrada A, Jares E, Kalpaklioglu AF, Kase Tanno L, Kowalski ML, Ledford DK, Monge Ortega OP, Morais Almeida M, Pfaar O, Poulsen LK, Pawankar R, Renz HE, Romano AG, Rosário Filho NA, Rosenwasser L, Sánchez Borges MA, Scala E, Senna GE, Sisul JC, Tang MLK, Thong BY, Valenta R, Wood RA, Zuberbier T (2020): IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. *World Allergy Organ J* 13: 100080.
- Balakrishnan A, King LG (2014): Updates on pulmonary function testing in small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 44: 1–18.
- Bark H, Epstein A, Bar-Yishay E, Putilov A, Godfrey S (2007): Non-invasive forced expiratory flow-volume curves to measure lung function in cats. *Respir Physiol Neurobiol* 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, Pare P, Pride N, Sly P (2004): The use and misuse of Penh in animal models of lung disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 31: 373–374.
- Bedenice D, Bar-Yishay E, Ingenito EP, Tsai L, Mazan MR, Hoffman AM (2004): Evaluation of head-out constant volume body plethysmography for measurement of specific airway resistance in conscious, sedated sheep. *Am J Vet Res* 65: 1259–1264.
- Bedenice D, Rozanski E, Bach J, Lofgren J, Hoffman AM (2006): Canine awake head-out plethysmography (HOP): characterization of external resistive loading and spontaneous laryngeal paralysis. *Respir Physiol Neurobiol* 151: 61–73.
- Belova S, Wilhelm S, Linek, Beco ML, Fontaine J, Bergvall K, Favrot C (2012): Factors affecting allergen-specific IgE serum levels in cats. *Can J Vet Res* 76: 45–51.
- Buller MC, Johnson LR, Outerbridge CA, Vernau W, White SD (2020): Serum immunoglobulin E responses to aeroallergens in cats with naturally occurring airway eosinophilia compared to unaffected control cats. *J Vet Intern Med* 34: 2671–2676.
- Bullone M, Carriero V, Bertolini F, Folino A, Mannelli A, Di Stefano A, Gnemmi I, Torchio R, Ricciardolo FLM (2019): Elevated serum IgE, oral corticosteroid dependence and IL-17/22 expression in highly neutrophilic asthma. *Eur Respir J*: 54.
- Chand N, Nolan K, Pillar, Lomask JM, Diamantis W, Sofia RD (1993): Aeroallergen-induced dyspnea in freely moving guinea pigs: quantitative measurement by bias flow ventilated whole body plethysmography. *Allergy* 48: 230–235.
- Chang CH, Lee-Fowler TM, Declue AE, Cohn LA, Robinson KL, Reiner CR (2011): The impact of oral versus inhaled glucocorticoids on allergen specific IgE testing in experimentally asthmatic cats. *Vet Immunol Immunopathol* 144: 437–441.
- Chang CH, Dodam JR, Cohn LA, Reiner CR (2013): Comparison of direct and indirect bronchoprovocation testing using ventilator-acquired pulmonary mechanics in healthy cats and cats with experimental allergic asthma. *Vet J* 198: 444–449.
- Chong BT, Agrawal DK, Romero FA, Townley RG (1998): Measurement of bronchoconstriction using whole-body plethysmograph: comparison of freely moving versus restrained guinea pigs. *J Pharmacol Toxicol Methods* 39: 163–168.
- Choy DF, Hart KM, Borthwick LA, Shikotra A, Nagarkar DR, Siddiqui S, Jia G, Ohri CM, Doran E, Vannella KM (2015): TH2 and TH17 inflammatory pathways are reciprocally regulated in asthma. *Sci Transl Med* 7: 301ra129–301ra129.
- Corcoran BM, Foster DJ, Fuentes VL (1995): Feline asthma syndrome: a retrospective study of the clinical presentation in 29 cats. *J Small Anim Pract* 36: 481–488.
- Crapo RO (1994): Pulmonary-function testing. *N Engl J Med* 331: 25–30.
- Créie C, Berdel D, Heise D, Jörres RA, Kardos P, Köhler D, Leupold W, Magnussen H, Marek W, Merget R (2009): Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin; Empfehlungen zur Ganzkörperplethysmographie (Bodyplethysmographie). *Bovenden-Lenglern: Dustri-Verlag*. ISBN 3-87185-394-1, 13 978-3-87185-394-4.
- Créie C-P, Baur X, Berdel D, Bösch D, Gappa M, Haidl P, Husemann K, Jörres RA, Kabitz HJ, Kardos P (2015): Leitlinie zur Spirometrie. *Pneumologie* 69: 147–164. ▶





## Fortbildung

- Custovic A, Soderstrom L, Ahlstedt S, Sly PD, Simpson A, Holt PG (2011): Allergen-specific IgG antibody levels modify the relationship between allergen-specific IgE and wheezing in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 127: 1480–1485.
- Delgado C, Lee-Fowler TM, DeClue AE, Reinero CR (2010): Feline-specific serum total IgE quantitation in normal, asthmatic and parasitized cats. *J Feline Med Surg* 12: 991–994.
- Deo SS, Mistry KJ, Kakade AM, Niphadkar PV (2010): Role played by Th2 type cytokines in IgE mediated allergy and asthma. *Lung India* 27: 66–71.
- Di Stefano A, Caramori G, Gnemmi I, Contoli M, Vicari C, Capelli A, Magno F, D'anna S, Zanini A, Brun P (2009): T helper type 17-related cytokine expression is increased in the bronchial mucosa of stable chronic obstructive pulmonary disease patients. *Clin Exp Immunol* 157: 316–324.
- Douwes J, Gibson P, Pekkanen J, Pearce N (2002): Non-eosinophilic asthma: importance and possible mechanisms. *Thorax* 57: 643–648.
- Drorbaugh JE, Fenn WO (1955): A barometric method for measuring ventilation in newborn infants. *Pediatrics* 16: 81–87.
- Dye JA (1992): Feline bronchopulmonary disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 22: 1187–1201.
- Dye JA, McKiernan BC, Rozanski EA, Hoffmann WE, Losonsky JM, Homco LD, Weisiger RM, Kakoma I (1996): Bronchopulmonary disease in the cat: historical, physical, radiographic, clinicopathologic, and pulmonary functional evaluation of 24 affected and 15 healthy cats. *J Vet Intern Med* 10: 385–400.
- Enhorning G, van Schaik S, Lundgren C, Vargas I (1998): Whole-body plethysmography, does it measure tidal volume of small animals? *Can J Physiol Pharmacol* 76: 945–951.
- Foster AP, Littlewood JD, Webb P, Wood JL, Rogers K, Shaw SE (2003): Comparison of intradermal and serum testing for allergen-specific IgE using a Fc epsilon R1alpha-based assay in atopic dogs in the UK. *Vet Immunol Immunopathol* 93: 51–60.
- Galler A, Shibly S, Bilek A, Hirt RA (2013): Inhaled budesonide therapy in cats with naturally occurring chronic bronchial disease (feline asthma and chronic bronchitis). *J Small Anim Pract* 54: 531–536.
- Garcia-Guasch L, Caro-Vadillo A, Manubens-Grau J, Carreton E, Morchon R, Simon F, Montoya-Alonso JA (2012): Evaluation of pulmonary function variables by using plethysmography in cats with respiratory disease associated to *Dirofilaria immitis*. *Vet Parasitol* 187: 254–258.
- Garcia-Guasch L, Caro-Vadillo A, Manubens-Grau J, Carreton E, Morchon R, Simon F, Kramer LH, Montoya-Alonso JA (2013): Is Wolbachia participating in the bronchial reactivity of cats with heartworm associated respiratory disease? *Vet Parasitol* 196: 130–135.
- Garcia-Guasch L, Caro-Vadillo A, Manubens-Grau J, Carreton E, Camacho AA, Montoya-Alonso JA (2015): Pulmonary function in obese vs non-obese cats. *J Feline Med Surg* 17: 494–499.
- Halliwell RE (1997): Efficacy of hyposensitization in feline allergic diseases based upon results of in vitro testing for allergen-specific immunoglobulin E. *J Am Anim Hosp Assoc* 33: 282–288.
- Halloy DJ, Kirschvink NA, Vincke GL, Hamoir JN, Delvaux FH, Gustin PG (2004): Whole body barometric plethysmography: a screening method to investigate airway reactivity and acute lung injuries in freely moving pigs. *Vet J* 168: 276–284.
- Hamelmann E, Schwarze J, Takeda K, Oshiba A, Larsen GL, Irvin CG, Gelfand EW (1997): Noninvasive measurement of airway responsiveness in allergic mice using barometric plethysmography. *Am J Respir Crit Care Med* 156: 766–775.
- Han Y, Jia Q, Jahani PS, Hurrell BP, Pan C, Huang P, Gukasyan J, Woodward NC, Eskin E, Gilliland FD, Akbari O, Hartiala JA, Allayee H (2020): Genome-wide analysis highlights contribution of immune system pathways to the genetic architecture of asthma. *Nat Commun* 11: 1776.
- Hatipoğlu U, Subramanian A, Campbell T, Rice R, Mummadi S, Hu B, Lang DM (2016): Intrasubject Variability in Total IgE Levels in Patients with Moderate to Severe Persistent Allergic Asthma Over 1 Year. *J Allergy Clin Immunol Pract* 4: 691–696.
- Hay DW (1999): Putative mediator role of endothelin-1 in asthma and other lung diseases. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 26: 168–171.
- Hillier A, DeBoer DJ (2001): The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XVII): intradermal testing. *Vet Immunol Immunopathol* 81: 289–304.
- Hirt RA, Dederichs D, Boehler A, Hoffman AM (2003): Relationship of age, sex, body weight, and hematologic and respiratory variables with airway reactivity in adult cats. *Am J Vet Res* 64: 26–31.
- Hirt RA, Galler A, Shibly S, Bilek A (2011): Airway hyperresponsiveness to adenosine 5'-monophosphate in feline chronic inflammatory lower airway disease. *Vet J* 187: 54–59.
- Hoffman AM (2007): Airway physiology and clinical function testing. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 37: 829–843.
- Hoffman AM, Dhupa N, Cimetti L (1999): Airway reactivity measured by barometric whole-body plethysmography in healthy cats. *Am J Vet Res* 60: 1487–1492.
- Hoffmeyer F, Raulf-Heimsoth M, Bruning T (2009): Exhaled breath condensate and airway inflammation. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 9: 16–22.
- Holtzman MJ, Tyner JW, Kim EY, Lo MS, Patel AC, Shornick LP, Agapov E, Zhang Y (2005): Acute and chronic airway responses to viral infection: implications for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2: 132–140.
- Kaneko M, Swanson MC, Gleich GJ, Kita H (1995): Allergen-specific IgG1 and IgG3 through Fc gamma RII induce eosinophil degranulation. *J Clin Invest* 95: 2813–2821.
- Kharitonov SA, Barnes PJ (2003): Nitric oxide, nitrotyrosine, and nitric oxide modulators in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Allergy Asthma Rep* 3: 121–129.
- Kirschvink N (2008): Barometric whole body plethysmography and enhanced pause (PENH): how relevant are they? *Vet J* 176: 125–126.
- Kirschvink N, Leemans J, Delvaux F, Snaps F, Clercx C, Gustin P (2005a): Bronchodilators in bronchoscopy-induced airflow limitation in allergen-sensitized cats. *J Vet Intern Med* 19: 161–167.
- Kirschvink N, Marlin D, Delvaux F, Leemans J, Clercx C, Sparkes A, Gustin P (2005b): Collection of exhaled breath condensate and analysis of hydrogen peroxide as a potential marker of lower airway inflammation in cats. *Vet J* 169: 385–396.
- Kirschvink N, Vincke G, Onclin C, Peck MJ, Gustin P (2005c): Comparison between pulmonary resistance and Penh in anaesthetised rats with tracheal diameter reduction and after carbachol inhalation. *J Pharmacol Toxicol Methods* 51: 123–128.
- Kirschvink N, Leemans J, Delvaux F, Snaps F, Jaspert S, Evrard B, Delattre L, Cambier C, Clercx C, Gustin P (2006a): Inhaled fluticasone reduces bronchial responsiveness and airway inflammation in cats with mild chronic bronchitis. *J Feline Med Surg* 8: 45–54.
- Kirschvink N, Leemans J, Delvaux F, Snaps F, Marlin D, Sparkes A, Clercx C, Gustin P (2006b): Non-invasive assessment of growth, gender and time



- of day related changes of respiratory pattern in healthy cats by use of barometric whole body plethysmography. *Vet J* 172: 446–454.
- Kirschvink N, Kersnak E, Leemans J, Delvaux F, Clercx C, Snaps F, Gustin P (2007a): Effects of age and allergen-induced airway inflammation in cats: radiographic and cytologic correlation. *Vet J* 174: 644–651.
- Kirschvink N, Leemans J, Delvaux F, Snaps F, Clercx C, Gustin P (2007b): Functional, inflammatory and morphological characterisation of a cat model of allergic airway inflammation. *Vet J* 174: 541–553.
- Lee KW, Blankenship KD, McCurry ZM, Esch RE, DeBoer DJ, Marsella R (2009): Performance characteristics of a monoclonal antibody cocktail-based ELISA for detection of allergen-specific IgE in dogs and comparison with a high affinity IgE receptor-based ELISA. *Vet Dermatol* 20: 157–164.
- Lee KW, Blankenship KD, McCurry ZM, McKinney B, Ruffner R, Esch RE, Tambone C, Faas R, Hermes D, Brazis P, Drouet L (2012): Intra and inter-laboratory reproducibility of a monoclonal antibody cocktail based ELISA for detection of allergen specific IgE in dogs: proficiency monitoring of macELISA in six laboratories. *Vet Immunol Immunopathol* 148: 267–275.
- Lee-Fowler TM, Cohn LA, DeClue AE, Spinka CM, Ellebracht RD, Reinero CR (2009a): Comparison of intradermal skin testing (IDST) and serum allergen-specific IgE determination in an experimental model of feline asthma. *Vet Immunol Immunopathol* 132: 46–52.
- Lee-Fowler TM, Cohn LA, DeClue AE, Spinka CM, Reinero CR (2009b): Evaluation of subcutaneous versus mucosal (intranasal) allergen-specific rush immunotherapy in experimental feline asthma. *Vet Immunol Immunopathol* 129: 49–56.
- Leemans J, Kirschvink N, Bernaerts F, Clercx C, Cambier C, Gustin P (2009): A pilot study comparing the antispasmodic effects of inhaled salmeterol, salbutamol and ipratropium bromide using different aerosol devices on muscarinic bronchoconstriction in healthy cats. *Vet J* 180: 236–245.
- Leemans J, Kirschvink N, Clercx C, Snaps F, Gustin P (2012): Effect of short-term oral and inhaled corticosteroids on airway inflammation and responsiveness in a feline acute asthma model. *Vet J* 192: 41–48.
- Lim R, Zavou MJ, Milton PL, Chan ST, Tan JL, Dickinson H, Murphy SV, Jenkin G, Wallace EM (2014): Measuring respiratory function in mice using unrestrained whole-body plethysmography. *J Vis Exp*: e51755.
- Lin CH, Lee JJ, Liu CH (2014): Functional assessment of expiratory flow pattern in feline lower airway disease. *J Feline Med Surg* 16: 616–622.
- Lin CH, Wu HD, Lee JJ, Liu CH (2015): Functional phenotype and its correlation with therapeutic response and inflammatory type of bronchoalveolar lavage fluid in feline lower airway disease. *J Vet Intern Med* 29: 88–96.
- Lin CH, Wu HD, Lo PY, Lee JJ, Liu CH (2016): Simultaneous visual inspection for barometric whole-body plethysmography waveforms during pulmonary function testing in client-owned cats. *J Feline Med Surg* 18: 761–767.
- Liu NC, Adams VJ, Kalmar L, Ladlow JF, Sargan DR (2016): Whole-Body Barometric Plethysmography Characterizes Upper Airway Obstruction in 3 Brachycephalic Breeds of Dogs. *J Vet Intern Med* 30: 853–865.
- Loewenstein C, Mueller RS (2009): A review of allergen-specific immunotherapy in human and veterinary medicine. *Vet Dermatol* 20: 84–98.
- Lomask M (2006): Further exploration of the Penh parameter. *Exp Toxicol Pathol* 57 Suppl 2: 13–20.
- Louis R, Pilette C, Michel O, Michils A, Brusselle G, Poskin A, Van Schoor J, Denhaerynck K, Vancayzele S, Abraham I, Gurdain S (2019): Variability in total serum IgE over 1 year in severe asthmatics. *Allergy Asthma Clin Immunol* 15: 20.
- Lundblad LK, Irvin CG, Adler A, Bates JH (2002): A reevaluation of the validity of unrestrained plethysmography in mice. *J Appl Physiol* (1985) 93: 1198–1207.
- Mautino G, Oliver N, Chanez P, Bousquet J, Capony F (1997): Increased release of matrix metalloproteinase-9 in bronchoalveolar lavage fluid and by alveolar macrophages of asthmatics. *Am J Respir Cell Mol Biol* 17: 583–591.
- McCarty JC, Ferguson BJ (2014): Identifying asthma triggers. *Otolaryngol Clin North Am* 47: 109–118.
- McKiernan BC, Johnson LR (1992): Clinical pulmonary function testing in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 22: 1087–1099.
- McKiernan BC, Dye JA, Rozanski EA (1993): Tidal breathing flow-volume loops in healthy and bronchitic cats. *J Vet Intern Med* 7: 388–393.
- Moffatt MF, Kabesch M, Liang L, Dixon AL, Strachan D, Heath S, Depner M, von Berg A, Bufe A, Rietschel E (2007): Genetic variants regulating ORMDL3 expression contribute to the risk of childhood asthma. *Nature* 448: 470–473.
- Moriello KA, Stepien RL, Henik RA, Wenholz LJ (2007): Pilot study: prevalence of positive aeroallergen reactions in 10 cats with small-airway disease without concurrent skin disease. *Vet Dermatol* 18: 94–100.
- Mueller RS (2019): Update on Allergen Immunotherapy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 49: 1–7.
- Murphy K, Weaver C (2018): *Janeway Immunologie*. Springer-Verlag, Heidelberg.
- Nafe LA, DeClue AE, Lee-Fowler TM, Eberhardt JM, Reinero CR (2010): Evaluation of biomarkers in bronchoalveolar lavage fluid for discrimination between asthma and chronic bronchitis in cats. *Am J Vet Res* 71: 583–591.
- Nahm DH, Park HS, Kim CW, Park JW, Hong CS (1998): Seasonal variation of IgG subclass antibodies to house dust mite in sera from mite-sensitive asthmatic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 80: 411–415.
- Nicosia S, Capra V, Rovati GE (2001): Leukotrienes as mediators of asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 14: 3–19.
- Norris CR, Decile KC, Berghaus LJ, Berghaus RD, Walby WF, Schelegle ES, Hyde DM, Gershwin LJ (2003b): Concentrations of cysteinyl leukotrienes in urine and bronchoalveolar lavage fluid of cats with experimentally induced asthma. *Am J Vet Res* 64: 1449–1453.
- Norris Reinero CR, Decile KC, Berghaus RD, Williams KJ, Leutenegger CM, Walby WF, Schelegle ES, Hyde DM, Gershwin LJ (2004): An experimental model of allergic asthma in cats sensitized to house dust mite or Bermuda grass allergen. *Int Arch Allergy Immunol* 135: 117–131.
- Padrid P, Snook S, Finucane T, Shiue P, Cozzi P, Solway J, Leff AR (1995): Persistent airway hyperresponsiveness and histologic alterations after chronic antigen challenge in cats. *Am J Respir Crit Care Med* 151: 184–193.
- Padrid PA, Cozzi P, Leff AR (1996): Cyclosporine A inhibits airway reactivity and remodeling after chronic antigen challenge in cats. *Am J Respir Crit Care Med* 154: 1812–1818.
- Patterson AP, Schaeffer DJ, Campbell KL (2005): Reproducibility of a commercial in vitro allergen-specific assay for immunoglobulin E in dogs. *Vet Rec* 157: 81–85.
- Peebles RS Jr., Liu MC, Adkinson NF, Jr., Lichtenstein LM, Hamilton RG (1998): Ragweed-specific antibodies in bronchoalveolar lavage fluids and serum before and after segmental lung challenge: IgE and IgA associated with eosinophil degranulation. *J Allergy Clin Immunol* 101: 265–273.
- Plant JD, Neradelik MB, Polissar NL, Fadok VA, Scott BA (2014): Agreement between allergen-specific IgE assays and ensuing immunotherapy ▶





## Fortbildung

- recommendations from four commercial laboratories in the USA. *Vet Dermatol* 25: 15–e16.
- Reinero CR (2011): Advances in the understanding of pathogenesis, and diagnostics and therapeutics for feline allergic asthma. *Vet J* 190: 28–33.
- Reinero CR, Decile KC, Byerly JR, Berghaus RD, Walby WE, Berghaus LJ, Hyde DM, Schelegle ES, Gershwin LJ (2005): Effects of drug treatment on inflammation and hyperreactivity of airways and on immune variables in cats with experimentally induced asthma. *Am J Vet Res* 66: 1121–1127.
- Reinero CR, Byerly JR, Berghaus RD, Berghaus LJ, Schelegle ES, Hyde DM, Gershwin LJ (2006): Rush immunotherapy in an experimental model of feline allergic asthma. *Vet Immunol Immunopathol* 110: 141–153.
- Resch Y, Michel S, Kabesch M, Lupinek C, Valenta R, Vrtala S (2015): Different IgE recognition of mite allergen components in asthmatic and nonasthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 136: 1083–1091.
- Rozanski EA, Hoffman AM (1999): Pulmonary function testing in small animals. *Clin Tech Small Anim Pract* 14: 237–241.
- Russell RJ, Brightling C (2017): Pathogenesis of asthma: implications for precision medicine. *Clin Sci (Lond)* 131: 1723–1735.
- Saude EJ, Obiefuna IP, Somorjai RL, Ajamian F, Skappak C, Ahmad T, Dolenko BK, Sykes BD, Moqbel R, Adamko DJ (2009): Metabolomic biomarkers in a model of asthma exacerbation: urine nuclear magnetic resonance. *Am J Respir Crit Care Med* 179: 25–34.
- Schafer M, Berry CR (1995): Cardiac and pulmonary artery mensuration in feline heartworm disease. *Vet Radiol Ultrasound* 36: 499–505.
- Seifert EL, Mortola JP (2002): The circadian pattern of breathing in conscious adult rats. *Respir Physiol* 129: 297–305.
- Sharp CR, Lee-Fowler TM, Reinero CR (2013): Endothelin-1 concentrations in bronchoalveolar lavage fluid of cats with experimentally induced asthma. *J Vet Intern Med* 27: 982–984.
- Sonntag HJ, Filippi S, Pipis S, Custovic A (2019): (2019): Blood Biomarkers of Sensitization and Asthma. *Front Pediatr* 7: 251.
- Sparkes AH, Mardell EJ, Deaton C, Kirschvink N, Marlin D (2004): Exhaled breath condensate (EBC) collection in cats—description of a non-invasive technique to investigate airway disease. *J Feline Med Surg* 6: 335–338.
- Stedman K, Lee K, Hunter S, Rivoire B, McCall C, Wassom D (2001): Measurement of canine IgE using the alpha chain of the human high affinity IgE receptor. *Vet Immunol Immunopathol* 78: 349–355.
- Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD (2010): IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 125: 73–80.
- Takeyama K, Jung B, Shim JJ, Burgel PR, Dao-Pick T, Ueki IF, Protin U, Kroschel P, Nadel JA (2001): Activation of epidermal growth factor receptors is responsible for mucin synthesis induced by cigarette smoke. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 280: L165–L172.
- Thom N, Favrot C, Failing K, Mueller RS, Neiger R, Linek M (2010): Intra- and interlaboratory variability of allergen-specific IgE levels in atopic dogs in three different laboratories using the Fc-epsilon receptor testing. *Vet Immunol Immunopathol* 133: 183–189.
- Ukena D, Fishman L, Niebling WB (2008): Bronchial asthma: diagnosis and long-term treatment in adults. *Dtsch Arztebl Int* 105: 385–394.
- Van den Hoven R (2007): A jack-in-the-box of respiratory research: is the technique of barometric whole body plethysmography a disappointing surprise? *Vet J* 173: 250–251.
- Van Eeden ME, Vientos-Plotts AI, Cohn LA, Reinero CR (2020): Serum allergen-specific IgE reactivity: is there an association with clinical severity and airway eosinophilia in asthmatic cats? *J Feline Med Surg* 12: 1129–1136.
- Wang J, Godbold JH, Sampson HA (2008): Correlation of serum allergy (IgE) tests performed by different assay systems. *J Allergy Clin Immunol* 121: 1219–1224.
- Wojtalewicz N, Kabrodt K, Goseberg S, Schellenberg I (2018): Evaluation of the manufacturer-dependent differences in specific immunoglobulin E results for indoor allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol* 121: 490–495.
- Yamamoto N, Bibby K, Qian J, Hospodsky D, Rismani-Yazdi H, Nazaroff WW, Peccia J (2012): Particle-size distributions and seasonal diversity of allergenic and pathogenic fungi in outdoor air. *Isme j* 6: 1801–1811.
- Ying S, Humbert M, Meng Q, Pfister R, Menz G, Gould HJ, Kay AB, Durham SR (2001): Local expression of epsilon germline gene transcripts and RNA for the epsilon heavy chain of IgE in the bronchial mucosa in atopic and nonatopic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 107: 686–692.
- Zock JP, Sunyer J, Kogevinas M, Kromhout H, Burney P, Antó JM, Group ES (2001): Occupation, chronic bronchitis, and lung function in young adults: an international study. *Am J Respir Crit Care Med* 163: 1572–1577.

### Korrespondenzadresse

Lina Hörner-Schmid  
 Medizinische Kleintierklinik  
 Ludwig-Maximilians-Universität München  
 Veterinärstr. 13  
 80539 München  
[lina.hoerner@campus.lmu.de](mailto:lina.hoerner@campus.lmu.de)

### **III. PUBLIKATIONEN ZU STUDIE 1 UND 2**

#### **1. Influence of acclimatization time on barometric whole-body plethysmography in cats with lower airway disease**

Lina Hörner-Schmid<sup>1</sup>

Hannah Gareis<sup>1</sup>

Jelena Palić<sup>2</sup>

Bianka Schulz<sup>1</sup>

<sup>1</sup> LMU Small Animal Clinic, University of Munich, Munich, Germany

<sup>2</sup> Vet Med Labor GmbH Division of IDEXX Laboratories, Kornwestheim, Germany

Journal of Veterinary Internal Medicine, veröffentlicht

Journal of Veterinary Internal Medicine 2024; 38(5):2654-2663; DOI: 10.1111/jvim.17147



Received: 12 December 2023 | Accepted: 10 July 2024

DOI: 10.1111/jvim.17147

## STANDARD ARTICLE

Journal of Veterinary Internal Medicine



Open Access

American College of  
Veterinary Internal Medicine

# Influence of acclimatization time on barometric whole-body plethysmography in cats with lower airway disease

Lina Hörner-Schmid<sup>1</sup> | Hannah Gareis<sup>1</sup> | Jelena Palić<sup>2</sup> | Bianka Schulz<sup>1</sup><sup>1</sup>Clinic of Small Animal Medicine, LMU University of Munich, Munich, Germany<sup>2</sup>Vet Med Labor GmbH Division of IDEXX Laboratories, Kornwestheim, Germany

## Correspondence

Bianka Schulz, Medizinische Kleintierklinik der LMU Muenchen, Veterinaerstrasse 13, 80539 Muenchen, Germany.  
Email: [bianka.schulz@lmu.de](mailto:bianka.schulz@lmu.de)

## Abstract

**Background:** Barometric whole-body plethysmography (BWBP) is used as a noninvasive method to assess lung function in cats with lower airway disease (LAD). The duration of the acclimatization period in the measuring chamber varies between the studies.

**Objectives:** To assess the influence of acclimatization time on variables indicative of lung function.

**Animals:** Twenty-four client-owned cats with LAD and 8 healthy cats.

**Methods:** In the prospective case-control study for each cat, a 30-minute dataset was collected. Data for the three 10-minute periods were statistically compared.

**Results:** The variables pause (T1 median: 0.8, range: [0.7-1]; T3: 0.9 [0.8-1.1];  $P \leq .01$ ), peak inspiratory flow (PIF; T1: 84.9 [71.6-112.7]; T3: 75 [63.6-108.3];  $P \leq .001$ ), peak expiratory flow (PEF; T1: 53.2 [41.5-76.6]; T3: 42.5 [34.6-57.8];  $P \leq .01$ ), and a quotient of PEF and expiratory flow at 50% expired volume (PEF/EF50; T1: 1.2 [1.1-1.4]; T3: 1.2 [1.1-1.5];  $P \leq .01$ ) varied significantly between first and third time period in cats with LAD. In healthy cats PIF (T1: 76.4 [66.3-85.2]; T2: 69.5 [58.3-85.2];  $P \leq .01$ ), PEF (T1: 40 [32.8-58.6]; T2: 34.3, [29.8-44.6];  $P \leq .01$ ), and PEF/EF50 (T1: 13.1 [11.6-14.6]; T3: 13.6 [12.4-16.3];  $P \leq .01$ ) changed significantly between first and second time period. Enhanced pause did not change significantly in either group.

**Conclusions and Clinical Importance:** Acclimatization time has a significant influence on multiple variables in BWBP. Manual correction of the data for tidal breathing flow-volume loop might be necessary.

## KEYWORDS

bronchial disease, bronchitis, feline asthma, lung function testing

**Abbreviations:** BAL, bronchoalveolar lavage; BALF, bronchoalveolar lavage fluid; BWBP, barometric whole-body plethysmography; EEP, end-expiratory pause; EF50, expiratory flow at 50% expired volume; f, respiratory rate; LAD, lower airway disease; MV, minute volume; MV/BW, minute volume per body weight; PAU, pause; PEF, peak expiratory flow; PEF/BW, peak expiratory flow per body weight; PEF/EF50, quotient of PEF and EF50; Penh, enhanced pause; indicator of bronchoconstriction; PIF, peak inspiratory flow; PIF/BW, peak inspiratory flow per body weight; pTBFVLP, pseudo-tidal breathing flow-volume loop; Rpef, rate of achieving peak expiratory flow; T1, time period 0 to 10; T2, time period 10 to 20; T3, time period 20 to 30; Te, expiratory time; Ti, inspiratory time; Tr, relaxations time; TV, tidal volume; TV/BW, tidal volume per body weight.

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.

© 2024 The Author(s). *Journal of Veterinary Internal Medicine* published by Wiley Periodicals LLC on behalf of American College of Veterinary Internal Medicine.

## 1 | INTRODUCTION

Initially developed for lung function measurement in infants,<sup>1</sup> barometric whole-body plethysmography (BWBP) is a diagnostic tool in cats used in the last 2 decades.<sup>2-9</sup> In human medicine, lung function commonly is measured by spirometry combined with plethysmography. For this purpose, the patient is asked to perform various breathing maneuvers that necessitate maximum exhalation and inspiration. Because this active cooperation is not possible in cats, the BWBP measuring system is appealing for cats. BWBP allows noninvasive examination of lung function. It can provide information about the degree of airway obstruction and has been used as a measuring tool to assess therapeutic outcome in cats.<sup>2,6-11</sup>

For BWBP, cats sit in a plexiglass box, in which a defined volume of air is injected. Inspiration and expiration of the cat cause pressure changes in the chamber because of 2 mechanisms: heating and moistening of the air, and compression/expansion of the thorax. These pressure changes are measured by sensitive pressure transducers and are analyzed by the computer program.<sup>12-18</sup> The measurements obtained by BWBP are called “pseudo-flows.” The pseudo-flows allow conclusions about defined variables on a time basis (eg, respiratory rate and expiratory time) and estimates of variables such as minute volume (MV), tidal volume, and others. However, the pseudo-flows do not measure lung mechanics or exact lung volume. In addition, BWBP is influenced by many factors including system calibration, temperature, and humidity. In cats, relevant factors are circadian rhythm, movement during measurement, age, sex, and body condition score.<sup>19-22</sup>

When performing BWBP in mice, it is recommended to accustom the animals to the BWBP chamber several times before the actual experiment.<sup>13</sup> In a clinical setting, however, most cats undergo BWBP for the first time. Consequently, they might commonly be moving, vocalizing, and sniffing. The changes in pressure caused by these behaviors can be filtered and removed with the help of computer programmes.<sup>3,4,23-25</sup> Nevertheless, the movement of cats can cause artifacts despite filtering programmes.<sup>22</sup>

The use of BWBP is becoming increasingly common in the clinical management of lower airway disease (LAD). In studies in cats, the duration of the premeasurement phase using BWBP varied.<sup>6,21-23,25-27</sup> Some authors did not perform a standardized acclimatization phase, but cleaned the data manually from artefactual waveforms.<sup>3,22,25</sup> Because client-owned cats cannot be conditioned to the measurement as laboratory animals, they are expected to show signs of stress during examination with BWBP. The present study aims to investigate whether the duration of the phase before the actual measurement (“acclimatization phase”) significantly influences certain variables. The study addresses, whether BWBP measurement can be used for diagnostic investigation in clinical cases without manual correction of data and whether acclimatization times need to be standardized to compare measuring data of individual cats.

## 2 | MATERIALS AND METHODS

The prospective case-control study was approved by the Ethics Committee of the Centre for Clinical Veterinary Medicine of LMU University of Munich (139-20-07-2018).

### 2.1 | Study cohort

Twenty-four cats with LAD and 8 clinically healthy cats were included in the study. Data from 15 of these cats with LAD had been used in a previous study.<sup>9</sup> All cats were client-own patients presented to the LMU Small Animal Clinic, University of Munich, from April 2019 to July 2020. Inclusion criteria for cats with LAD were compatible clinical signs (including cough, abnormal respiratory sounds, or episodes of respiratory distress), typical radiographic signs (unremarkable, bronchial or broncho-interstitial pattern), and a negative fecal exam (Bearmann technique) in cats with outdoor access. Bronchoalveolar lavage (BAL) was performed in all cats using a blind approach as described before.<sup>28</sup> Aerobic bacterial culture, mycoplasma PCR, and cytological evaluation were performed on all BAL-fluid (BALF) samples. Only cats with negative culture and mycoplasma PCR were included. BALF cytology was performed according to a standardized protocol and 200 cells were evaluated microscopically for a cytological diagnosis. According to a previously published classification scheme for BALF cytology,<sup>29</sup> 13/24 (54%) cats were diagnosed with eosinophilic (eosinophils >20% with neutrophils <14% or eosinophils >50%), 4/24 (17%) cats with mixed (eosinophils 20%-50% and neutrophils >14%), and 7/24 (29%) cats with neutrophilic (neutrophils >14% and eosinophils <20%) inflammation.<sup>29</sup> Cats were excluded if they suffered from comorbidities that could have affected lung function testing (eg, upper airway disease), if they had received any type of pretreatment, or if they had severe respiratory distress preventing measurement in the chamber. All cats underwent BWBP for the first time.

Cats of the control group were considered clinically healthy, if they had no history of respiratory signs and if abnormalities were not detected on clinical examination.

### 2.2 | Barometric whole-body plethysmography

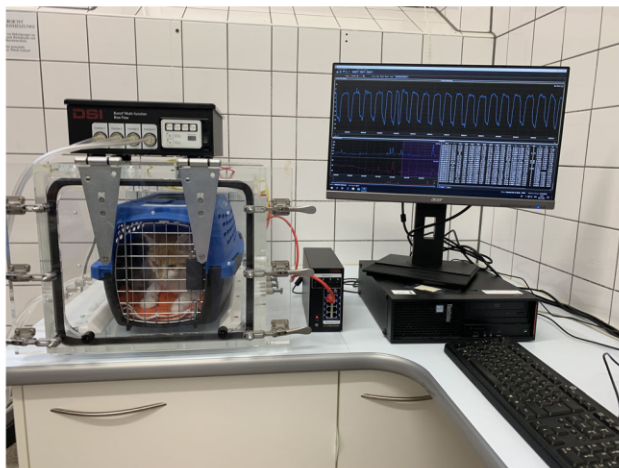
BWBP was carried out before anesthesia and BAL. Measurements were performed according to previously published protocols<sup>6,7,21,23,25</sup> in a separate quiet room. The nonsedated and freely moving cats were placed in a transport box within a transparent acrylic plexiglass chamber (Figure 1). Before each 30-minute-measurement-period, a system calibration was performed by injecting 50 mL of air into the chamber according to the manufacturer's instructions.

For the BWBP measurements, air inflow and outflow were carried out via 4 sieve pneumotachographs (pneumotach screens). Air resistance was generated by the pneumotach screens and lead to pressure changes. Pressure changes were measured with a differential

pressure transducer (Halcyon pneumotach, Data Science International [DSI], New Brighton, Minnesota, USA). Atmospheric noise (eg, door closing) was suppressed by the pneumotach. The flow rate ("box flow") was derived from the pressure changes. A continuous air flow was achieved using the Bias Flow (Buxco Multifunction Bias Flow, DSI). Cats with a body weight <4.5 kg received 7.5 L/min and cats >4.5 kg received 10 L/min air volume during the examination.

The transduced chamber signal was amplified and digitized by the preamplifier (Buxco QT Digital Preamplifier, DSI), transferred to the computer and analyzed (Buxco FinePoint Small Animal Whole Body Plethysmograph, DSI). Direct and calculated variables are displayed in Table 1.

The data were directly exported into Microsoft Excel (Version 16.0.14026.20270–2021, Microsoft Corporation, Redmond,



**FIGURE 1** Barometric whole-body plethysmography for cats

**TABLE 1** Overview of the variables measured by whole-body plethysmography

Variables	Calculation	Unit	Definition
f	-	cycles/min	Respiratory rate
TV	-	mL	Tidal volume
MV	$TV \times f$	mL/min	Minute volume
Penh	$(Te/RT - 1) \times PEF/PIF$	-	Enhanced pause: indicator of bronchoconstriction
PAU	$Te/RT - 1$	-	Pause
Rpef	(time from start of expiration to PEF)/Te	-	Rate of achieving peak expiratory flow
PIF	-	mL/s	Peak inspiratory flow
PEF	-	mL/s	Peak expiratory flow
EF50	-	mL/s	Expiratory flow at 50% expired volume
PEF/EF50	PEF/EF50	-	Quotient of PEF and EF50
Ti	-	second	Inspiratory time
Te	-	second	Expiratory time
EEP	-	ms	End-expiratory pause
Tr	-	second	Relaxations time

Washington, USA). Artefactual waveforms caused by sniffing, vocalization, and body movements were automatically excluded by the computer program. Exclusion criteria were TV less than 10 mL, Ti less than 150 ms, Ti more than 10 000 ms, or a difference by more than 20% for inspiratory and expiratory volumes. A 30-minute dataset was collected from all cats. Data of measurements was divided into 3 time periods of 10 minutes each and compared.

### 2.3 | Statistical analysis

Statistical analysis was performed using GraphPad Prism (version 5.04, GraphPad Software Inc.; San Diego, California, USA). Data were compared in groups between time period 0 to 10 (T1), time period 10 to 20 (T2), and time period 20 to 30 (T3). Data were tested for normal distribution using Shapiro-Wilk normality test. There were no normally distributed variables. The nonnormally distributed data were presented as median with interquartile range and variables were compared among all 3 time periods using Friedman test. All P-values were corrected by Dunn's multiple comparison test. To compare the development of the variables between cats with LAD and healthy cats, a 2-way analysis of variance (ANOVA) with repeated measures was used. The variables for this test were presented as mean  $\pm$  SD. The significance level was set at  $P < .05$ . Using Bonferroni correction, the significance level was set at  $P < .02$ , as there were 3 tests ( $0.05/3 = 0.02$ ).

## 3 | RESULTS

Twenty-four cats with LAD were included in the study. Breeds included European Shorthair (10), Siamese (3), Abyssinian (2),



Norwegian mix (1), Bengal (1), Maine Coon (2), Ragdoll (1), Siberian Forest (1), British Shorthair (2), and Savannah cat (1). The group consisted of 9 male-castrated and 15 female-neutered cats. The median duration of clinical signs before presentation was  $2.3 \pm 2.3$  years (range, 1 day-8 years). 14/24 (58%) showed only cough, 4/24 (17%) cats had only episodic tachypnoea or respiratory distress, and 6/24 (25%) cats showed both cough and episodes of tachypnoea/respiratory distress. All cats with LAD were not receiving any treatment at the time of measurement. The 8 healthy cats included European Shorthair (3), Siberian Forest (2), and Holy Burma (3). There were 5 females and 3 males. The age of the cats with LAD (mean  $6.4 \pm 0.9$  years) and of the control group ( $8 \pm 1.6$  years) did not differ significantly ( $P = 0.37$ ). The body weight was also not significantly different between groups (LAD  $4.6 \pm 0.3$  kg; control group  $4.1 \pm 0.3$  kg;  $P = 0.3$ ).

The results of the BWBP-variables of cats with LAD for the 3 different time periods are summarized in Table 2.

The variables MV ( $P < .001$ ), pause (PAU) ( $P < .01$ ), rate of achieving peak expiratory flow (Rpef) ( $P < .01$ ), peak inspiratory flow (PIF) ( $P < .001$ ), peak expiratory flow (PEF) ( $P < .01$ ), expiratory flow at 50% expired volume (EF50) ( $P < .0001$ ), and PEF/EF50 ( $P < .01$ ) changed significantly during the study period. Most variables showed significant alterations between T1 and T3, but not between T1 and T2 and T2 and T3. Only MV ( $P < .001$ ) additionally showed significant changes between T1 and T2.

The results of healthy cats for the 3 different time periods are summarized in Table 3. In the healthy cats, significant changes could be observed during the study period of the variables MV ( $P < .01$ ),

Rpef ( $P < .01$ ), PIF ( $P < .01$ ), PEF ( $P < .01$ ), EF50 ( $P < .01$ ), and PEF/EF50 ( $P < .01$ ). In contrast to cats with LAD, most variables changed significantly between T1 and T2 in healthy cats.

When comparing healthy and diseased cats, a significant difference in the acclimatization phase was only found for the variables PEF/EF50 (Figure 2J). Otherwise, the acclimatization phase was not influenced by the fact whether a healthy cat or a cat with LAD was examined (Figure 2A-I,K-N).

## 4 | DISCUSSION

The aim of this prospective case-control study was to evaluate the influence of the acclimatization period on BWBP variables in cats with LAD. It determined which BWBP variables can be assessed in clinical practice without adjusting the data. In earlier studies investigating cats with or without LAD the duration of the acclimatization time used before measurements varied greatly from 1 to 10 minutes or was not recorded.<sup>21-23,25</sup> In the present study, many variables of BWBP measurement were subject to significant changes depending on the length of the acclimatization time.

The variable enhanced pause: indicator of bronchoconstriction (Penh) has been evaluated in several studies investigating cats with LAD as a marker for bronchoconstriction.<sup>2,6-8,10</sup> It is possible to differentiate between different inflammatory types associated with LAD using the log-Penh.<sup>2</sup> Under treatment with systemic and inhaled corticosteroids, Penh decreased significantly in cats with LAD.<sup>5</sup> Penh tends to be a stable variable not influenced by age, sex, or weight in cats.<sup>19,21</sup>

**TABLE 2** Comparison of BWBP-variables of 3 time periods for cats with LAD presented as median with interquartile range and *P*-values

Variables	Unit	T1	T2	T3	<i>P</i> T1-T2-T3	<i>P</i> T1-T2	<i>P</i> T1-T3	<i>P</i> T2-T3
f	cycles/min	58.3 (32.0-80.9)	53.3 (28.7-80.0)	45.67 (28.7-77.9)	.02	≤.05	>.05	>.05
TV	mL	25.1 (18.3-41.7)	23.9 (15.7-37.2)	25.1 (15.7-38.1)	.31	>.05	>.05	>.05
MV	mL/min	1311 (1069-1830)	1122 (972.4-1664)	974.6 (934.6-1459)	<b>&lt;.001</b>	<b>≤.01</b>	<b>≤.001</b>	>.05
Penh	-	0.6 (0.4-0.8)	0.6 (0.5-0.8)	0.6 (0.5-0.8)	.05	>.05	≤.05	>.05
PAU	-	0.8 (0.7-1)	0.8 (0.7-1.1)	0.9 (0.8-1.1)	<b>&lt;.01</b>	>.05	<b>≤.01</b>	>.05
Rpef	-	0.3 (0.2-0.4)	0.3 (0.1-0.4)	0.2 (0.1-0.3)	<b>&lt;.01</b>	>.05	<b>≤.01</b>	>.05
PIF	mL/s	84.9 (71.6-112.7)	75 (63.6-108.3)	70.2 (59.8-100.8)	<b>&lt;.001</b>	>.05	<b>≤.001</b>	>.05
PEF	mL/s	53.2 (41.5-76.6)	45 (36.5-68.7)	42.5 (34.6-57.8)	<b>&lt;.01</b>	>.05	<b>≤.01</b>	>.05
EF50	mL/s	3.8 (3.1-6.2)	3.6 (2.4-5.2)	2.9 (2.2-4.2)	<b>&lt;.0001</b>	≤.05	<b>≤.001</b>	>.05
PEF/EF50	-	1.2 (1.1-1.4)	1.2 (1.1-1.5)	1.2 (1.1-1.5)	<b>&lt;.01</b>	>.05	<b>≤.01</b>	>.05
Ti	second	0.4 (0.3-0.8)	0.5 (0.3-0.8)	0.5 (0.3-0.8)	.03	>.05	≤.05	>.05
Te	second	0.6 (0.4-1.1)	0.7 (0.4-1.3)	0.8 (0.5-1.3)	.02	>.05	≤.05	>.05
EEP	ms	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-1.6)	.77	>.05	>.05	>.05
Tr	second	0.3 (0.2-0.6)	0.4 (0.2-0.6)	0.4 (0.3-0.6)	.07	>.05	>.05	>.05

Note: Bold values indicate  $P < .02$ .

Abbreviations: CI, confidence interval; f, respiratory rate (frequency, cycles/min); TV, tidal volume (mL); MV, minute volume (mL/min); Penh, enhanced pause; PAU, pause; Rpef, rate of achieving peak expiratory flow; PIF, peak inspiratory flow (mL/s); PEF, peak expiratory flow (mL/s); EF50, expiratory flow at 50% expired volume (mL/s); PEF/EF50, quotient of peak expiratory flow to expiratory flow at 50% expired volume; Ti, inspiratory time (second); Te, expiratory time (second); EEP, end-expiratory pause (milliseconds); Tr, relaxation time (milliseconds, that is, the time point of 65% expired tidal volume); T1, time period 0 to 10; T2, time period 10 to 20; T3, time period 20 to 30.

**TABLE 3** Comparison of BWBP-variables of 3 time periods for healthy cats presented as median with interquartile range and *P*-values

Variable	Unit	T1	T2	T3	<i>P</i> T1-T2-T3	<i>P</i> T1-T2	<i>P</i> T1-T3	<i>P</i> T2-T3
f	cycles/min	44.4 (27.4-73.3)	41.9 (26.6-59.4)	45.7 (33-63.7)	.08	>.05	>.05	>.05
TV	mL	25.6 (19.4-33.1)	23.6 (19.7-30.1)	22 (18.3-29.3)	.29	>.05	>.05	>.05
MV	mL/min	1089 (871.1-1421)	984.3 (745.6-1197)	1009 (776.4-1258)	<b>&lt;.01</b>	<b>≤.01</b>	>.05	>.05
Penh	-	0.5 (0.4-0.6)	0.5 (0.4-0.5)	0.5 (0.4-0.6)	.05	>.05	>.05	>.05
PAU	-	0.7 (0.7-0.9)	0.8 (0.7-0.9)	0.8 (0.7-0.9)	.04	>.05	>.05	>.05
Rpef	-	0.4 (0.3-0.5)	0.3 (0.2-0.4)	0.3 (0.2-0.4)	<b>&lt;.01</b>	≤.05	≤.05	>.05
PIF	mL/s	76.4 (66.3-85.2)	69.5 (58.3-85.2)	71.4 (60.6-81.5)	<b>&lt;.01</b>	<b>&lt;.01</b>	>.05	>.05
PEF	mL/s	40 (32.8-58.6)	34.3 (29.8-44.6)	35 (29.3-47.1)	<b>&lt;.01</b>	<b>&lt;.01</b>	>.05	>.05
EF50	mL/s	2.9 (2.2-5.1)	2.4 (1.9-3.5)	2.5 (1.8-3.6)	<b>&lt;.01</b>	<b>&lt;.01</b>	>.05	>.05
PEF/EF50	-	13.1 (11.6-14.6)	13.7 (12.4-15.1)	13.6 (12.4-16.3)	<b>&lt;.01</b>	<b>≤.01</b>	<b>≤.01</b>	>.05
Ti	second	0.5 (0.4-0.7)	0.5 (0.4-0.7)	0.5 (0.4-0.6)	.1	>.05	>.05	>.05
Te	second	0.9 (0.5-1.4)	0.9 (0.7-1.5)	0.9 (0.6-1.3)	.07	>.05	>.05	>.05
EEP	ms	0 (0-0)	0 (0-1.3)	0 (0-2.3)	.4	>.05	>.05	>.05
Tr	second	0.5 (0.3-0.7)	0.5 (0.4-0.8)	0.5 (0.3-0.6)	.3	>.05	>.05	>.05

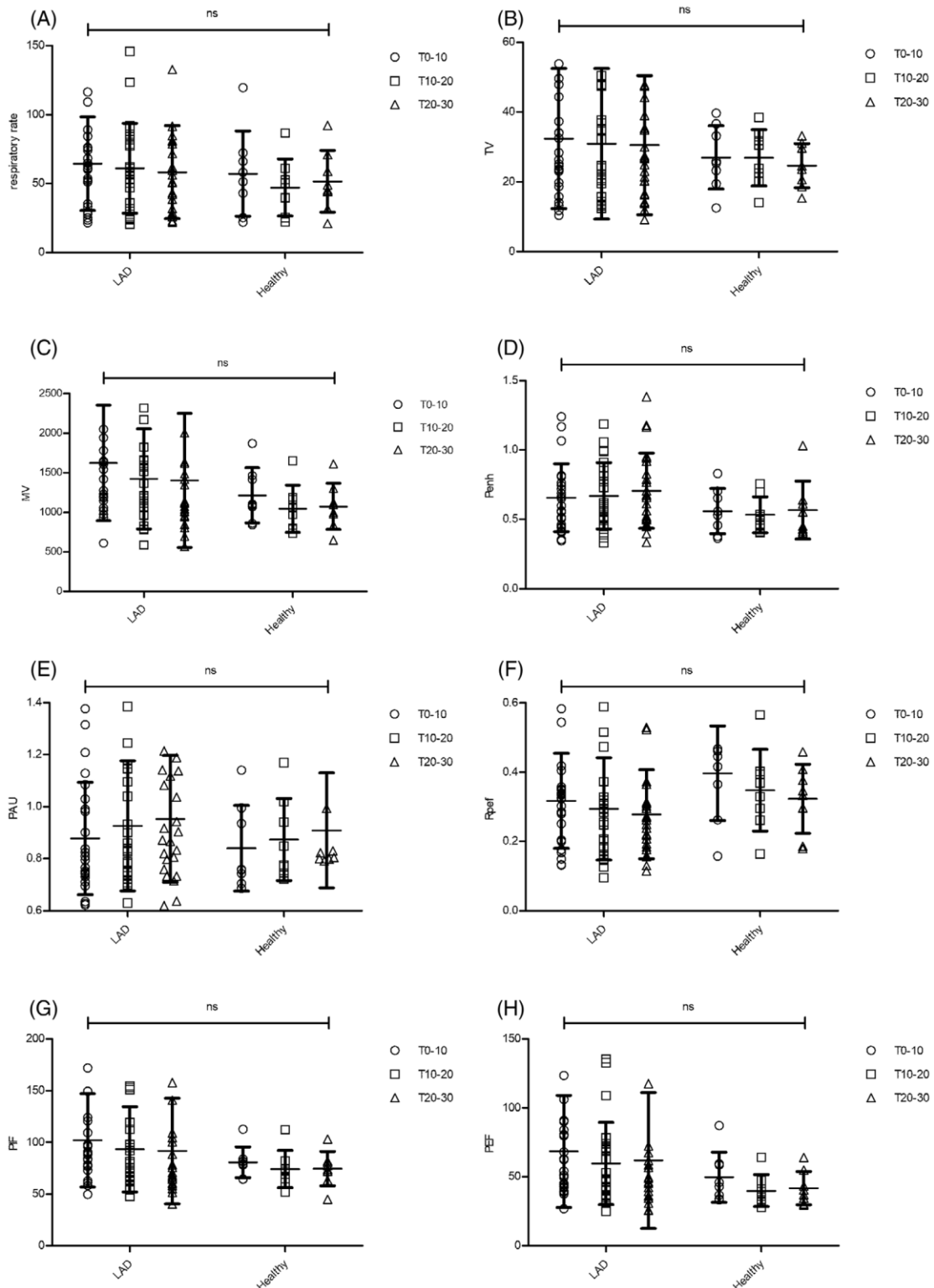
Note: Bold values indicate  $P < .02$ .

Abbreviations: CI, confidence interval; f, respiratory rate (frequency, cycles/min); TV, tidal volume (mL); MV, minute volume (mL/min); Penh, enhanced pause; PAU, pause; Rpef, rate of achieving peak expiratory flow; PIF, peak inspiratory flow (mL/s); PEF, peak expiratory flow (mL/s); EF50, expiratory flow at 50% expired volume (mL/s); PEF/EF50, quotient of peak expiratory flow to expiratory flow at 50% expired volume; Ti, inspiratory time (second); Te, expiratory time (second); EEP, end-expiratory pause (milliseconds); Tr, relaxation time (milliseconds, that is, the time point of 65% expired tidal volume); T1, time period 0 to 10; T2, time period 10 to 20; T3, time period 20 to 30.

In the present study, Penh was not affected by acclimatization time, and the calculation of Penh by 4 other variables ( $\text{Penh} = [(\text{Te}/\text{Tr}) - 1] \times (\text{PEF}/\text{PIF})$ ) provides a stable value. However, the variables PEF and PIF had significant changes influenced by acclimatization. This fact seems surprising when considering that PAU, is an indicator of bronchoconstriction. PAU is as stable as Penh and not affected by age, sex, weight, or circadian rhythm.<sup>19,30</sup> In the present study, PAU changed significantly between T1 and T3. PAU is calculated using the variables Te/Tr ( $\text{PAU} = [\text{Te}/\text{Tr}] - 1$ ). However, the variables Te/Tr were not affected over the 30-minute acclimatization period. A statistical error type 1 could theoretically be possible but seems unlikely because of the use of a Bonferroni correction. However, a lower respiratory rate leads to a longer Te in relation to Ti.<sup>31</sup> The variables Te and Ti were not significantly affected. But since the numerator Te increases more in relation to the denominator Ti, the calculation results in a significant increase in PAU. When calculating Penh, the variables PIF and PEF are also considered. During the acclimatization phase, the variable PEF (numerator) decreases more than the variable PIF (denominator), resulting in a decrease of the quotient. By multiplying the component that tends to increase ( $\text{Te}/\text{Tr} - 1$ ) by the component that tends to decrease (PEF/PIF), Penh does not change significantly. In the group of healthy cats, the respiratory rate changed only minimally. As a result, the variables Te and Ti also remained unchanged, which meant that PAU and Penh did not change either.

The stable behavior of Penh is also interesting when comparing the values with other studies. In healthy cats, mean Penh varies between  $0.46 \pm 0.123$  and  $1.23 \pm 0.07$  in different studies,<sup>4,6,10,19,21,25</sup> while in

another study, median Penh ranged between 0.77 (0.63-1.09) and 0.81 (0.68-1.09).<sup>22</sup> In the present study, median Penh in healthy cats was 0.5 (0.4-0.6), therefore tended to be lower than reported before.<sup>22</sup> A comparison in diseased cats of different studies is difficult, as inclusion criteria varied considerably. Some studies for example considered eosinophilic inflammation and noneosinophilic inflammation separately<sup>2,3</sup> while others combined both inflammatory types in one group.<sup>3,5,9,25</sup> In the present study, Penh in cats with LAD was 0.6 (0.5-0.8) in T2 and T3 and therefore tended to be lower than reported in earlier studies.<sup>3,9</sup> There could be different explanations for this finding. Eleven of 24 cats in the current study were affected by noneosinophilic inflammation. This type of inflammation tended to have lower values for Penh in other investigations.<sup>2,3</sup> As the values for Penh also showed considerable variation between other studies, it is also possible that there is an influence of the measurement systems used. Another possible factor could be disease severity. It is possible that cats included in this study suffered from a milder form of LAD than cats in other studies. Overall, it should be noted that the benefit of Penh-measurement has been controversially discussed in various studies.<sup>2,6-8,10,19,21,23,32</sup> The present study shows that Penh is not influenced by the acclimatization time in either healthy cats or cats with LAD. Since the variable is not influenced, it does not need to be considered critically in the clinical context. In the present study, the respiratory rate did not change significantly over time in both groups. Healthy cats that presented for hospital visits have significantly higher respiratory rates than those in a familiar environment.<sup>33,34</sup> In one of these studies, a median respiratory rate of 64/min was counted during physical examination,<sup>33</sup> which is in line with our results and with data published for healthy cats in previous studies using BWBP.<sup>3,10,35</sup> The increased



**FIGURE 2** Dot plot graph shows the influence of healthy cats and cats with LAD on the variables of BWBP during the acclimatization phase with mean and SD. (A) Respiratory rate (frequency, cycles/min); (B) TV, tidal volume (mL); (C) MV, minute volume (mL/min); (D) Penh, enhanced pause; (E) PAU, pause; (F) Rpef, rate of achieving peak expiratory flow; (G) PIF, peak inspiratory flow (mL/s); (H) PEF, peak expiratory flow (mL/s); (I) EF50, expiratory flow at 50% expired volume (mL/s); (J) PEF/EF50, quotient of peak expiratory flow to expiratory flow at 50% expired volume; (K) Ti, inspiratory time (second); (L) Te, expiratory time (second); (M) EEP, end-expiratory pause (milliseconds); (N) Tr, relaxation time (milliseconds, that is, the time point of 65% expired tidal volume); ns = >0.05; \*\*\*\*P ≤ 0.0001



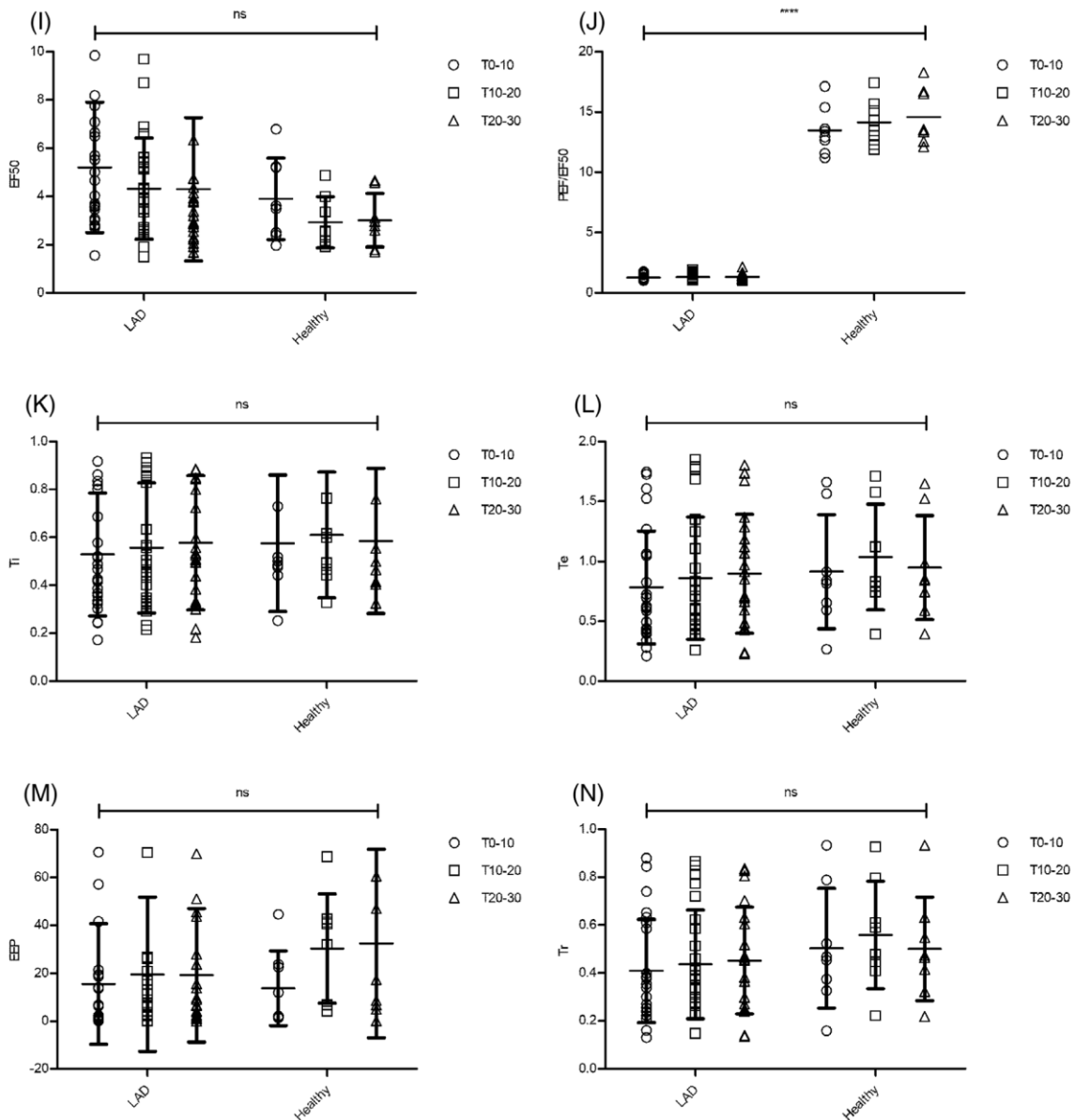


FIGURE 2 (Continued)

upper range of respiratory rate of up to 80.9/min is also in line with the range of previous studies in which even values up to 192/min were observed in healthy cats.<sup>33,34</sup> Although the variables  $T_i$ ,  $T_e$ ,  $T_r$ , PIF, PEF, EF50, and PEF/EF50 are dependent on the respiration rate, they were partially subject to significant changes.

It has been shown before that the expiration time  $T_e$  is dependent on the respiratory rate. A study in healthy cats revealed that at a low respiratory rate,  $T_e$  becomes longer than the inspiration time  $T_i$ , whereas  $T_e$  decreases at a higher respiratory rate.<sup>31</sup> This observation is consistent with results of the present study, in which  $T_e$  and  $T_i$  were not subject to significant changes.

The variables PIF, PEF, EF50, and PEF/EF50 are part of the pseudo-tidal breathing flow-volume loop (pTBFVLP). These variables

are called “pseudo” because they are derived from respiratory mechanics and do not represent a direct measurement, for example, via a face mask.<sup>7,36</sup> The Plexiglas box is only ventilated with room air via a bias flow. The bias flow is connected to the box via pneumotach screens. The box also has a sensitive differential pressure transducer that measures the pressure changes. The measured pressure changes are caused by 2 processes: conditioning (humidification and heating of the inhaled air) and compression/expansion due to thoracic movement.

During inspiration, the thoracic volume increases. At this point, however, no air flows into the lungs, as a pressure difference must first be built up to overcome the flow resistance. This results in an increased pressure in the chamber. The mechanism is reversed during

expiration. The second mechanism is based on the humidification and heating of the air during inspiration, which leads to an expansion of the inhaled air. This also results in an increase in pressure in the chamber. These pressure changes are transmitted to the computer via a preamplifier and analyzed. The Boyle-Mariotte law is used to recalculate the change in pressure into volume change. In this way, it is possible to estimate respiratory variables such as respiratory rate, MV, Ti, PEF, and others.<sup>12-17</sup> It must be underlined that the BWBP only provides "pseudo-flows." It therefore only generates estimates. This makes BWBP a diagnostic tool strongly influenced by factors such as temperature and humidity in the chamber.<sup>20</sup> Both factors are known to increase in correlation with the assessment time in studies in mice.<sup>13</sup> The plethysmographic system used in the present study has no mechanism to keep the temperature and humidity of the chamber stable. Nevertheless, the chamber temperature was relatively stable with a mean of 23.6°C and an SD of  $\pm 1.7^\circ\text{C}$ , but relative humidity was subject to relatively high fluctuations of  $64\% \pm 14.8\%$ , which might have accounted as an additional influencing factor.

The pTBFVLP were subject to significant changes between the entire observation periods (T1-T3), but not between the shorter observation intervals (T1-T2 and T2-T3). This finding suggests a mild change during the acclimation period.

In a previous study, it was detected that movements like turning around in the box or changing from lying to sitting positions and vocalization of the cat in the measuring chamber were not adequately filtered and eradicated by an automatic computer program. Movements that were not part of the breathing procedure produced large amplitudes on the box-flow waveform. These artefactual waveforms resulted in extremely high values for PEF in that study.<sup>22</sup> Even though a generous acclimatization phase of 30 minutes was chosen in the present study, the significant difference between T1 and T3 in PEF indicates that the cats continued to show significant excitement (movements, sniffing, and vocalizations). Other pTBFVLP (PIF, EF50, PEF/EF50) showed the same behavior as PEF. Based on the previous study<sup>22</sup> and the present results, it seems advisable to evaluate the pTBFVLP in a clinical setting after manual correction of the data. Movements, sniffing, or vocalization could also explain the significant differences between T1-T2 and T1-T3 for the variable MV. Therefore, the MV should also be evaluated after correction.

In a previous study, a cutoff value of  $>1.51$  for PEF/EF50 was suggested to differentiate between healthy cats and cats with LAD.<sup>25</sup> In the present study, PEF/EF50 showed a significant increase between T1 and T3. The variable did not show a decrease with respect to the median values. So, PEF/EF50 does not seem to improve by the acclimatization phase. Therefore, the significant change in PEF/EF50 during the acclimatization phase seems only clinically relevant if PEF/EF50 is  $<1.51$ . Other studies that observed the assessment of pTBFVLP used the shape of the expiratory flow-volume curve rather than the absolute values of pTBFVLP to assess lung function. Unfortunately, this could not be performed in the present study because the EF75 and EF25 values were not recorded by the plethysmograph used. However, it would be interesting for further studies whether a convex to a concave expiratory curve could develop

during the acclimatization phase. It is possible that the pTBFVLP would change significantly after a longer observation period than 20 minutes. This could indicate reduced airway elasticity due to chronic tissue changes, characterized by bronchial smooth muscle hypertrophy, bronchoconstriction, and submucosal gland hyperplasia associated with chronic airway disease.<sup>37,38</sup> In human medicine, it has been detected that bronchoconstriction resolves more quickly in healthy people than in people with asthma. It was shown that bronchoconstriction in healthy people with exercise-induced bronchoconstriction resolved spontaneously after 60 minutes, whereas bronchoconstriction in asthmatics persisted for 3 hours.<sup>39,40</sup> In the present study, severe bronchoconstriction cannot be assumed due to comparable values for Penh in cats with LAD and healthy cats. Nevertheless, it is noteworthy that the variables PIF, PEF, EF50, and PEF/EF50 changed significantly in healthy cats already from T1 to T2, but not from T1 to T3 as in cats with LAD. These observations could indicate a slower response of the airways to stressful situations in cats with LAD.

In the present study, no significant influence of the different cat groups (cats with LAD or healthy cats) on the acclimatization phase of various variables of BWBP could be determined. Only the variable PEF/EF50 seems to be affected. However, this comparison is subject to statistical limitations. For example, the data were not normally distributed, which makes an evaluation using 2-way ANOVA with repeated measures difficult. However, it has been postulated that this type of analysis is resistant to changes in the normal distribution assumption.<sup>41,42</sup> In addition, the control group consisted of only 8 animals. It remains to be seen if the results can be reproduced in larger control groups. This study has several limitations. One of them is the small number of cats included, which is attributed to the prospective character of the study but could have had an impact on statistical power. In addition, there are several factors that are known to have a potential impact on measuring variables in BWBP.<sup>13</sup> However, to keep the influence of confounding factors low, several precautions have been taken. All measurements were performed in the late morning. This way, the influence of the circadian rhythm should be kept low.<sup>19</sup> All cats were exposed to the examination in the BWBP chamber for the first time to exclude a manipulation of the values by previous acclimation. According to previous studies, sex must also be taken into consideration when interpreting PIF and PEF, which were found to be higher in males than in females.<sup>17</sup> Nine males and fifteen females participated in the study. However, because the number of individuals did not change between measuring intervals, this knowledge is irrelevant to data interpretation in the present study.

The study indicates that many variables of BWBP-measurement in cats with LAD and in healthy cats are significantly influenced by the duration of the acclimatization time before measurement. The variables respiratory rate, TV, Penh, Ti, Te, end-expiratory pause, and Tr can be interpreted without taking the acclimatization period into account. Especially for pTBFVLP, a longer acclimatization phase than previously assumed seems advisable. It can be recommended that the variables of the pTBFVLP should only be evaluated in combination with a manual correction for artefactual waveforms.

**ACKNOWLEDGMENTS**

No funding was received for this study. The barometric whole-body plethysmography system was provided by a grant from the Center for Clinical Veterinary Medicine of Ludwig Maximilian University of Munich. All materials used, such as equipment and consumables, were provided by the Clinic of Small Animal Medicine, Ludwig Maximilian University of Munich, Germany. Special thanks to Jasmine Weeger who helped with the plethysmography.

**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**

The work described in this manuscript involved the use of nonexperimental (owned or unowned) animals and procedures that differed from established internationally recognized high standards ("best practice") of veterinary clinical care for the individual cat. The study had prior ethical approval from an established (or ad hoc) committee as stated in the manuscript. Informed consent (verbal or written) was obtained from the owners or legal custodians of all animal(s) described in this work (experimental or nonexperimental animals, including cadavers) for all procedure(s) undertaken (prospective or retrospective studies). No animals or people are identifiable within this publication, and therefore additional informed consent for publication was not required.

**HUMAN ETHICS APPROVAL DECLARATION**

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

**ORCID**

Lina Hörner-Schmid  <https://orcid.org/0000-0002-4677-7873>

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

**REFERENCES**

1. Drorbaugh JE, Fenn WO. A barometric method for measuring ventilation in newborn infants. *Pediatrics*. 1955;16:81-87.
2. 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.
3. 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.
4. 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;19:161-167.
5. 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;54:531-536.
6. 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;64:26-31.
7. 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.
8. Kirschvink N, Leemans J, Delvaux F, Snaps F, Clercx C, Gustin P. 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.
9. Gareis H, Hörner-Schmid L, Zablotki 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.
10. Garcia-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.
11. Norris Reiner 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.
12. Lomask M. Further exploration of the Penh parameter. *Exp Toxicol Pathol*. 2006;57(Suppl 2):13-20.
13. Lim R, Zavou MJ, Milton PL, et al. Measuring respiratory function in mice using unrestrained whole-body plethysmography. *J Vis Exp*. 2014;90:e51755.
14. Rozanski EA, Hoffman AM. Pulmonary function testing in small animals. *Clin Tech Small Anim Pract*. 1999;14:237-241.
15. Balakrishnan A, Tong CW. Clinical application of pulmonary function testing in small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2020;50:273-294.
16. Tepper JS, Costa DL. Methods, measurements, and interpretation of animal lung function in health and disease. In: Richard AP, ed. *Comparative Biology of the Normal Lung*. 2nd ed. Amsterdam, MO: Elsevier; 2015:305-351.
17. Criëe C, Berdel D, Heise D, et al. *Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin; Empfehlungen zur Ganzkörperplethysmographie (Bodyplethysmographie)*. Bovenenden-Lengern: Dustri-Verlag; 2009.
18. Lundblad LK, Irvin CG, Adler A, et al. A reevaluation of the validity of unrestrained plethysmography in mice. *J Appl Physiol*. 1985;2002(93):1198-1207.
19. 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.
20. Kirschvink N. Barometric whole body plethysmography and enhanced pause (PENH): how relevant are they? *Vet J*. 2008;176:125-126.
21. Garcia-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.
22. Lin CH, Wu HD, Lo PY, Lee JJ, Liu CH. 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.
23. 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;174:541-553.
24. Leemans J, Kirschvink N, Clercx C, Cambier C, Gustin P. Functional response to inhaled salbutamol and/or ipratropium bromide in Ascaris suum-sensitized cats with allergen-induced bronchospasms. *Vet J*. 2010;186:76-83.
25. 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.
26. Leemans J, Kirschvink N, Bernaerts F, Clercx C, Cambier C, Gustin P. 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.



27. Hirt RA, Galler A, Shibly S, Bilek A. Airway hyperresponsiveness to adenosine 5'-monophosphate in feline chronic inflammatory lower airway disease. *Vet J*. 2011;187:54-59.
28. Schulz BS, Richter P, Weber K, et al. Detection of feline mycoplasma species in cats with feline asthma and chronic bronchitis. *J Feline Med Surg*. 2014;16:943-949.
29. 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.
30. Garcia-Guasch L, Caro-Vadillo A, Manubens-Grau J, et al. Is Wolbachia participating in the bronchial reactivity of cats with heartworm associated respiratory disease? *Vet Parasitol*. 2013;196:130-135.
31. Jennings DB, Szlyk PC. Ventilation and respiratory pattern and timing in resting awake cats. *Can J Physiol Pharmacol*. 1985;63:148-154.
32. 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.
33. Quimby JM, Smith ML, Lunn KF. Evaluation of the effects of hospital visit stress on physiologic parameters in the cat. *J Feline Med Surg*. 2011;13:733-737.
34. Dijkstra E, Teske E, Szatmári V. Respiratory rate of clinically healthy cats measured in veterinary consultation rooms. *Vet J*. 2018;234:96-101.
35. 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.
36. McKiernan BC, Dye JA, Rozanski EA. Tidal breathing flow-volume loops in healthy and bronchitic cats. *J Vet Intern Med*. 1993;7:388-393.
37. Dye JA. Feline bronchopulmonary disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 1992;22:1187-1201.
38. Venema CM, Williams KJ, Gershwin LJ, Reiner CR, Carey SA. Histopathologic and morphometric evaluation of the nasal and pulmonary airways of cats with experimentally induced asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;160:365-376.
39. Smoliga JM, Weiss P, Rundell KW. Exercise induced bronchoconstriction in adults: evidence based diagnosis and management. *BMJ*. 2016;352:h6951.
40. Gauvreau GM, Evans MY. Allergen inhalation challenge: a human model of asthma exacerbation. *Contrib Microbiol*. 2007;14:21-32.
41. Vasey MW, Thayer JF. The continuing problem of false positives in repeated measures ANOVA in psychophysiology: a multivariate solution. *Psychophysiology*. 1987;24:479-486.
42. Berkovits I, Hancock GR, Nevitt J. Bootstrap resampling approaches for repeated measure designs: relative robustness to sphericity and normality violations. *Educ Psychol Meas*. 2000;60:877-892.

**How to cite this article:** Hörner-Schmid L, Gareis H, Palić J, Schulz B. Influence of acclimatization time on barometric whole-body plethysmography in cats with lower airway disease. *J Vet Intern Med*. 2024;1-10. doi:[10.1111/jvim.17147](https://doi.org/10.1111/jvim.17147)

---

## **2. Serum allergen-specific immunoglobulin E in cats with inflammatory bronchial disease**

Lina Hörner-Schmid<sup>1</sup>

Jelena Palić<sup>2</sup>

Ralf S. Mueller<sup>1</sup>

Bianka Schulz<sup>1</sup>

<sup>1</sup> LMU Small Animal Clinic, University of Munich, Munich, Germany



<sup>2</sup> Vet Med Labor GmbH Division of IDEXX Laboratories, Kornwestheim, Germany

Animals, veröffentlicht

Animals 2023; 13(20):3226; DOI: 10.3390/ani13203226

## Article

# Serum Allergen-Specific Immunoglobulin E in Cats with Inflammatory Bronchial Disease

Lina Hörner-Schmid <sup>1,\*</sup> , Jelena Palić <sup>2</sup>, Ralf S. Mueller <sup>1</sup>  and Bianka Schulz <sup>1</sup><sup>1</sup> LMU Small Animal Clinic, University of Munich, 80539 Munich, Germany<sup>2</sup> Vet Med Labor GmbH Division of IDEXX Laboratories, 70806 Kornwestheim, Germany

\* Correspondence: lina.hoerner-schmid@anicura.de

**Simple Summary:** To date, the etiology of feline chronic inflammatory bronchial disease, including feline asthma, chronic bronchitis, and mixed inflammatory forms, has not extensively been investigated. By measuring allergen-specific immunoglobulin E from the serum of cats with different types of inflammatory bronchial disease and healthy cats, we aimed to obtain information on serum reactions to environmental allergens. No significant differences were found in the number of positive immunoglobulin E-reactions between affected and healthy cats. Significantly, more cats with mixed airway inflammation reacted to mites. Sensitization to environmental allergens can be detected in healthy and diseased cats. Therefore, positive reactions must always be interpreted in the context of clinical signs and environmental conditions.

**Abstract:** The etiology of feline inflammatory bronchial disease is poorly understood. This study compares the degree of allergen-specific serum IgE responses between cats with feline asthma, chronic bronchitis, mixed inflammation, and clinically healthy cats (HCs). The retrospective case-control study used serum from eighteen cats with eosinophilic inflammation (EI), ten with neutrophilic inflammation (NI), six with mixed inflammation (MI), and fourteen HCs. Affected cats were categorized into groups based on bronchoalveolar lavage cytology. The measurement of IgE for 34 different allergens including fungal organisms, weeds, grasses, trees, mites, and insects was performed using an indirect ELISA. Positive reactions to allergens were detected in the serum of 17/18 cats with EI, 8/10 with NI, 6/6 with MI, and 11/14 HCs ( $p = 0.364$ ). When overall positive reactions were compared between groups, cats with MI ( $p < 0.01$ ) had significantly more positive reactions against mite allergens than HCs. Blood eosinophils inversely correlated with the absolute amount of allergen-specific serum IgE expressed in ELISA absorbance units (EAs) ( $p = 0.014$ ). Sensitization against dust mites seems to be more prevalent in cats with MI. However, positive IgE reactions can be observed in healthy and diseased cats, and, therefore, need to be interpreted in the light of clinical findings and environmental conditions of individual patients.

**Keywords:** airways; feline asthma; chronic bronchitis; immunology; ELISA; allergy



**Citation:** Hörner-Schmid, L.; Palić, J.; Mueller, R.S.; Schulz, B. Serum Allergen-Specific Immunoglobulin E in Cats with Inflammatory Bronchial Disease. *Animals* **2023**, *13*, 3226. <https://doi.org/10.3390/ani13203226>

Academic Editors: Marisa Masucci, Massimo De Majo, Marco Quartuccio and Claudia Rifici

Received: 23 August 2023

Revised: 13 October 2023

Accepted: 14 October 2023

Published: 15 October 2023



**Copyright:** © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## 1. Introduction

Feline chronic inflammatory bronchial disease (FBD) affects approximately 1% of the cat population [1–5]. Previously, a categorization of FBD into chronic bronchitis (CB), feline asthma (FA), and mixed inflammation (MI) has been proposed [3,5–8]. It is unknown if this classification represents separate disease entities or simply variations of the same disease. To date, FA, CB, and MI can only be differentiated by a cytological evaluation of bronchoalveolar lavage fluid (BALF). Based on cytological classification and the consideration of clinical, radiographic, and functional aspects, neutrophilic inflammation in BALF is suggestive of CB, whereas eosinophilic inflammation indicates FA [6,7]. However, studies were not able to detect clinical, hematological, or radiographic differences between the different inflammatory conditions [3,5].



FA is considered a type-II hypersensitivity reaction [1,6,8–11]. A T-helper 2 (TH2) immune response with the secretion of interleukin-4 (IL-4), IL-5, IL-6, and IL-13 in response to inhalation of allergens has been described [8,11,12]. In one study, mono- or polysensitization against aeroallergens has been detected in 78% of naturally affected cats with FA [13]. Studies demonstrated more positive immunoglobulin E (IgE) responses in cats with FBD compared to healthy ones [14,15]. Allergen-specific IgE can be measured using *in vivo* (e.g., intradermal tests (IDTs)) or *in vitro* tests (e.g., monoclonal antibody tests). IDTs are not always suitable due to the need for a large shaving area, sedation, risk of anaphylaxis, and difficulties in interpreting the response [14,16,17]. Allergen-specific serum IgE tests are, therefore, easier to perform and proved to be highly specific in an experimental model of FA [18].

CB has not been the subject of many investigations in cats [3,5,19]. In human medicine, cigarette smoke, exposure to pollutants, and previous airway infections have been identified as predisposing factors for CB [20–24]. Similar speculations exist in veterinary medicine [25,26]. The neutrophilic airway inflammation in CB is likely induced by a T-helper-17 (TH17) cell cytokine pattern with an increased expression of IL-17A, IL-22, and IL-23 [27,28]. In human medicine, increased IgE serum concentrations have been described in patients with CB [29,30]. In research cats, allergen sensitization induced not just an asthmatic phenotype but also a neutrophilic or mixed airway inflammation [7,31]. MI has rarely been described in cats [5,32], and non-eosinophilic asthma remains a poorly understood condition, even in human medicine [33].

Investigation of the etiologies of different types of airway inflammation might be important to develop subsequent treatment strategies. Allergen (-specific) immunotherapy (AIT) in cats with induced asthma improved clinical signs and decreased BALF eosinophils, as well as IL-4, and IL-5 [34–37]. In another study, AIT positively influenced clinical signs in naturally affected cats with FA [38].

The aim of this study was to evaluate allergen-specific serum IgE responses in cats with eosinophilic inflammation (EI), neutrophilic inflammation (NI), MI, and clinically healthy cats (HCs) and compare the results between groups. In addition, a potential relationship between the number of blood eosinophils and IgE reactions was investigated.

## 2. Materials and Methods

This study was designed as a retrospective clinical case–control study. Stored serum from cats presented to the LMU Small Animal Clinic, University of Munich, from January 2017 to July 2020, was used for the study. This study was approved by the Ethics Committee of the Centre for Clinical Veterinary Medicine of the LMU University of Munich (No. 260-08-03-2021).

### 2.1. Study Population and Diagnostic Tests

Stored serum was used from 34 client-owned cats with FBD that had prospectively been included in previous studies and that had been categorized into the following groups: 18 cats with EI, 10 cats with NI, and 6 cats with MI. Inclusion criteria were a history of typical clinical signs of FBD (cough, wheezing, and/or dyspnea), radiographic findings consistent with a bronchial or bronchointerstitial pattern, and complete BALF results including bacteriologic examination (aerobe culture), *Mycoplasma* spp. PCR, and cytological examination. Only serum from culture- and *Mycoplasma*-negative cats was included. Bronchoalveolar lavage (BAL) was performed in all cats as part of the diagnostic work-up as a “blind” procedure, as previously described [39]. Based on the BALF cytology, differential count cats were categorized into three different groups, as previously described [5]. Cats were diagnosed with EI if they had >20% eosinophils and <14% neutrophils or if >50% eosinophils were present in BALF-cytology. NI was defined as >14% neutrophils and <20% eosinophils, and MI was defined as 20–50% eosinophils and >14% neutrophils. In addition, the results of complete blood counts were available from all cats with FBD. Baermann fecal analysis from a 3-day fecal sample was performed in 8 cats with outdoor access. None

of the cats had been in other countries; therefore, testing for *dirofilaria immitis* was not performed, as this parasite is not endemic in Germany. The leftover serum from 14 HCs was included for the control. In these cats, serum had been collected for other diagnostic reasons (e.g., general check-up, vaccine titer check, etc.). Cats were assigned to the control group if they showed no abnormalities on clinical examination and had no history of respiratory signs, heart disease, skin disease, or gastrointestinal disease.

## 2.2. Allergen Testing

Serum samples had been frozen at  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  until analysis. For allergen panels, an ELISA with monoclonal antibodies derived from recombinant IgE was used (ArtuVet, Lelystad, The Netherlands). All sera were tested for specific IgE against cross-reactive carbohydrate determinants (CCDs) by indirect ELISA (CCD screening) in the first step. Briefly, sera were diluted 1/6 in a dilution buffer containing 1% bovine serum albumin (BSA) and 0.1% Tween<sup>®</sup> 20 detergent. Once diluted, sera were added to plates coated with the CCDs and blocked with a blocking buffer (1% BSA and 0.1% Tween 20) for 30 min before sera were added. After overnight incubation at  $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ , plates were washed four times, and olygo.3mAB a (mixture of 3 monoclonal antibodies produced against a recombinant dog IgE) was added to the wells. Plates were kept for 2 h at  $4\text{ }^{\circ}\text{C}$  and, after washing six times with washing buffer, a para-nitrophenylphosphat (pNPP) substrate was added to the wells. After 30 min at room temperature, the reaction was stopped by adding natriumhydroxid 1N. Finally, absorbance was measured at 405 nm.

Sera that tested negative against CCDs were analyzed, as described above using plates coated with different allergen extracts. In cases in which specific IgE against CCDs were detected, sera were blocked with a semi-synthetic CCD blocker at  $20\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$  before dilution. After this blocking step, the samples were analyzed, as already described.

The amount of allergen-specific serum IgE was expressed in ELISA absorbance units (EAs). Results  $< 150\text{ EA}$  were considered negative. Values of  $150\text{--}200\text{ EA}$  were defined as intermediate, and values  $> 200\text{ EA}$  were defined as positive reactions. Thirty-four different allergens were tested. Allergens belonged to the subgroups of mites and the pollen of crops, weeds, trees, grasses, fungi, and others (Table 1). Indoor allergens included groups of mites, fungi, and others. Environmental allergens consist of pollen from crops, weeds, trees, and grasses.

**Table 1.** Allergens (common and Latin names) tested on the serum of cats with feline bronchial disease and healthy cats.

Mites	Pollen of Crops	Weeds	Trees	Grasses	Fungi	Other
Mould mite ( <i>Tyrophagus putrescentiae</i> )	Rape ( <i>Brassica napus</i> )	Nettle mix ( <i>Urtica</i> spp.)	Silver birch ( <i>Betula verrucosa</i> )	Orchard grass ( <i>Dactylis glomerata</i> )	<i>Alternaria alternata</i>	Flea ( <i>Ctenocephalides</i> spp.)
House dust mite ( <i>Dermatophagoides farinae</i> )		Lambs quarter ( <i>Chenopodium album</i> )	Olive ( <i>Olea europaea</i> )	Timothy ( <i>Phleum pratens</i> )	<i>Aspergillus fumigatus</i>	
Hay mite ( <i>Lepidoglyphus destructor</i> )		Common ragweed ( <i>Ambrosia elatior</i> )	London plan ( <i>Platanus hispanica</i> )	Rye grass ( <i>Lolium perenne</i> )	<i>Cladosporium herbarum</i>	
House dust mite ( <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> )		Sheep sorrel ( <i>Rumex acetosella</i> )	Osier ( <i>Salix viminalis</i> )	Bermuda grass ( <i>Cynodon dactylon</i> )	<i>Malassezia</i>	
Grain mite ( <i>Acarus siro</i> )		Common mugwort ( <i>Artemisia vulgaris</i> )	Pine ( <i>Pinus sylvestris</i> )	Oat ( <i>Avena sativa</i> )		
		Dandelion ( <i>Taraxacum officinale</i> )	European privet ( <i>Ligustrum vulgare</i> )	Rye ( <i>Secale cereale</i> )		

Table 1. Cont.

Mites	Pollen of Crops	Weeds	Trees	Grasses	Fungi	Other
		Englisch plantain ( <i>Plantago lanceolata</i> )	Cypress ( <i>Cupressus sempervirens</i> )	Blue grass, Kentucky ( <i>Poa pratensis</i> )		
			English oak ( <i>Quercus robur</i> )			
			American elm ( <i>Ulmus Americana</i> )			

### 2.3. Statistical Analysis

Data were tested for normal distribution by the D'Agostino and Pearson omnibus tests. Normally distributed clinical data and indoor and outdoor access were compared between cats with FBD and HCs with a *t*-test. Non-normally distributed data were compared with the Mann–Whitney U-test. The following aspects were statistically compared by one-way ANOVA on the ranks between all four groups of cats. 1. The number of positive serum IgE reactions; 2. the number of positive and intermediate reactions; 3. The absolute values of the allergen-specific serum IgE in EA; and 4. blood eosinophils per  $\mu\text{L}$ . In addition, aspects 1 to 3 were compared between two cat groups with a *t*-test, if normally distributed. The correlation of blood eosinophils in cells/ $\mu\text{L}$  and BALF eosinophils in % and serum IgE in EA was tested for significance with a Spearman rho test. The presence of CCD antibodies and negative results were compared between groups using chi-square analysis. Groups of allergens were compared for positive reactions between groups of cats using Fisher's exact test. To compare the number of positive serum IgE reactions, the number of positive and intermediate reactions, and the absolute values of reactions in EA and allergen groups, an individual significance level of  $p < 0.007$  was applied to the data by the Bonferroni method for multiple comparisons. For the statistical comparison of CCD blocking between the different types of inflammation, a significance level of  $p < 0.01$  was calculated, according to the Bonferroni method. A *p*-value of  $< 0.05$  was considered significant for all tests. All analyses were performed using GraphPad Prism 6.0 (GraphPad Software Inc.; San Diego, CA, USA).

## 3. Results

### 3.1. Study Cats

The study included 34 cats with FBD and 14 HCs. The mean age (with standard deviation (SD)) did not differ significantly between cats with NI ( $9.1 \pm 3.8$ ,  $p = 0.55$ ), MI ( $8.2 \pm 5.6$ ,  $p = 0.26$ ), and HCs ( $11.1 \pm 4.6$ ). There was a significant difference in age between HCs and cats with EI ( $5.4 \pm 3.2$ ,  $p < 0.01$ ). Breeds of cats with FBD were European Shorthair (18), Abyssinian (2), Siamese (2), mixed breed cats (3), Maine Coon (1), British Shorthair (2), Ragdoll (2), Turkish Van (1), Somali (1), Siberian Forest Cat (1), and Bengal (1). The 14 HCs included European Shorthair cats (12), a Siberian Forest cat (1), and a Siamese mix (1). Two cats (one with EI and one with NI) had been pretreated with inhaled corticosteroids (fluticasone) at the time of work-up.

### 3.2. Allergen Reaction

A total of 17/18 cats with EI, 8/10 cats with NI, and all cats with MI had at least one positive result with the allergens tested. A total of 11/14 HCs had at least one positive IgE response. The number of negative responses between groups did not differ significantly ( $p = 0.364$ ). One cat with EI and one with NI showed monosensitization to one single allergen. In the HC group, two cats had monosensitization, while in the MI group, all cats had polysensitization.

IgE results were compared between groups using relative and absolute values. The absolute reactions were defined as the dimension of IgE reactions in EA (e.g., 522 EA for



Phleum pratense). The relative values were defined as the number of positive IgE reactions (e.g., one positive reaction for Phleum pratense).

Cats with FA, CB, MI, and HCs did not differ significantly in the total number of positive IgE reactions (>200 EA) ( $p = 0.523$ ). A detailed comparison of the positive reactions between groups of cats is shown in Table 2. There were no significant differences when single groups were compared for the number of positive IgE reactions.

**Table 2.** Comparison of positive immunoglobulin E-reactions between different cat groups with an indication of  $p$ -values.

	EI <sup>1</sup> 83/567	NI <sup>2</sup> 40/325	MI <sup>3</sup> 28/182	HC <sup>4</sup> 46/440
EI <sup>1</sup> 83/567		0.887	1.0	0.341
NI <sup>2</sup> 40/325	0.887		0.662	0.485
MI <sup>3</sup> 28/440	1.0	0.662		0.298
HCs <sup>4</sup> 46/440	0.341	0.485	0.298	

<sup>1</sup> EI, eosinophilic inflammation <sup>2</sup> NI, neutrophilic inflammation <sup>3</sup> MI, mixed inflammation <sup>4</sup> HCs, healthy cats.

In addition, it was evaluated if there was a difference between groups regarding responses to allergens when responses classified as intermediate also accounted as positive. Adding intermediate (150–200 EA) to the positive reactions (>200 EA) did not reveal a statistically significant difference between groups (EI 99/567, NI 50/325, MI 36/182, HCs 49/440;  $p = 0.537$ ). The absolute extent of serum IgE responses measured in EA values also showed no significant difference between all four groups ( $p = 0.438$ ). Absolute serum IgE responses in the EA values for the different cat groups are displayed in Table 3.

**Table 3.** Absolute values of the immunoglobulin E-response in mean ELISA absorbance units compared between cat groups with indication of the  $p$ -values.

	EI <sup>1</sup> 2727.17	NI <sup>2</sup> 1410.31	MI <sup>3</sup> 1027.09	HC <sup>4</sup> 1845.01
EI <sup>1</sup> 2727.17		0.859	0.264	0.431
NI <sup>2</sup> 1410.31	0.859		0.264	0.62
MI <sup>3</sup> 1027.09	0.264	0.264		0.266
HCs <sup>4</sup> 1845.01	0.431	0.62	0.266	

<sup>1</sup> EI, eosinophilic inflammation <sup>2</sup> NI, neutrophilic inflammation <sup>3</sup> MI, mixed inflammation <sup>4</sup> HCs, healthy cats.

When negative IgE reactions of all cats with FBD were compared to HCs, no significant difference was found ( $p = 0.363$ ).

### 3.3. Different Allergen Groups

There were 7/18 cats with outdoor access with EI, 3/10 with NI, and 1/5 with MI. When positive reactions to indoor allergens were compared between indoor only and indoor/outdoor cats with FBD, the difference was not statistically significant ( $p = 0.7$ ). There was also no significant difference between groups with respect to outdoor allergens ( $p = 0.48$ ).

While all groups of cats with FBD had the most positive reactions in the mite allergen group, HCs reacted most commonly to grasses. Reactions to mite allergens were signifi-

cantly more common in cats with MI (14/30 positive reactions,  $p$  0.006) compared to HCs (13/70). Data for allergen reactions in all four groups of cats are shown in Table 4.

**Table 4.** Positive allergen-specific serum immunoglobulin E-results (>200 EA) for different allergen and patient groups and a comparison between groups (bold numbers indicating significance).

	EI <sup>1</sup> ( $n = 18$ )	NI <sup>2</sup> ( $n = 10$ )	MI <sup>3</sup> ( $n = 6$ )	HC <sup>4</sup> ( $n = 14$ )	All groups	HCs vs. EI	HCs vs. NI	<i>p</i> -Values HCs vs. MI	EI vs. NI	EI vs. MI	NI vs. MI
Mites	30	15	14	13	0.032	0.048	0.189	<b>0.006</b>	0.710	0.198	0.155
Pollen of crops	1	0	1	0	0.324	1.0		0.3	1.0	0.446	0.375
Weeds	7	4	4	5	0.771	1.0	1.0	0.452	1.0	0.470	0.470
Trees	31	16	6	12	0.098	0.030	0.1	0.788	0.867	0.214	0.344
Grasses	26	16	5	22	0.499	0.746	1.0	0.168	0.720	0.255	0.212
Fungi	5	3	5	2	0.062	1.0	1.0	0.095	1.0	0.115	0.119
Other	1	0	1	1	0.634	1.0		0.263	1.0	0.447	0.357

<sup>1</sup> EI, eosinophilic inflammation <sup>2</sup> NI, neutrophilic inflammation <sup>3</sup> MI, mixed inflammation <sup>4</sup> HCs, healthy cats.

A reaction against *Dermatophagoides farinae* was seen most frequently in 23/34 cats with FBD and 30/48 cats of the total population. All positive serum IgE reactions to single allergens in all groups of cats are shown in Table 5.

**Table 5.** Positive serum immunoglobulin E-reactions for single allergens in all patient groups.

	All cats with FBD ( $n = 34$ )	EI <sup>1</sup> ( $n = 18$ )	NI <sup>2</sup> ( $n = 10$ )	MI <sup>3</sup> ( $n = 6$ )	HCs <sup>4</sup> ( $n = 14$ )
House dust mite ( <i>Dermatophagoides farinae</i> )	23	11	6	6	7
House dust mite ( <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> )	13	7	4	2	4
European privet ( <i>Ligustrum vulgare</i> )	13	9	3	1	2
Mould mite ( <i>Tyrophagus putrescentiae</i> )	10	6	2	2	1
Oat ( <i>Avena sativa</i> )	8	4	3	1	4
Osier ( <i>Salix viminalis</i> )	8	1	2	0	2
Bermuda grass ( <i>Cynodon dactylon</i> )	7	5	1	1	5
English oak ( <i>Quercus robur</i> )	6	2	2	1	1
Timothy ( <i>Phleum pratense</i> )	5	2	2	1	3
Cypress ( <i>Cupressus sempervirens</i> )	5	2	3	0	5
<i>Alternaria alternata</i>	5	2	2	1	1
<i>Aspergillus fumigatus</i>	5	2	1	2	1

Table 5. Cont.

	All cats with FBD (n = 34)	EI <sup>1</sup> (n = 18)	NI <sup>2</sup> (n = 10)	MI <sup>3</sup> (n = 6)	HCs <sup>4</sup> (n = 14)
Orchard grass ( <i>Dactylis glomerata</i> )	4	3	0	1	3
Rye grass ( <i>Lolium perenne</i> )	4	2	1	1	0
Nettle mix ( <i>Urtica</i> spp.)	4	2	1	1	0
Dandelion ( <i>Taraxacum officinale</i> )	4	2	1	1	0
Rye ( <i>Secale cereale</i> )	3	1	2	0	0
Blue grass, Kentucky ( <i>Poa pratensis</i> )	3	2	1	0	2
Grain mite ( <i>Acarus siro</i> )	3	1	0	2	0
Silver birch ( <i>Betula verrucosa</i> )	3	3	1	0	0
Lambs quarter ( <i>Chenopodium album</i> )	3	1	1	1	1
Hay mite ( <i>Lepidoglyphus destructor</i> )	2	2	0	0	0
Rape ( <i>Brassica napus</i> )	2	1	0	1	0
Englisch plantain ( <i>Plantago lanceolata</i> )	2	1	1	0	1
Flea ( <i>Ctenocephalides</i> sp.)	2	1	0	1	0
Pine ( <i>Pinus sylvestris</i> )	1	1	0	0	1
American elm ( <i>Ulmus Americana</i> )	1	1	0	0	0
Common ragweed ( <i>Ambrosia elatior</i> )	1	1	0	1	0
<i>Cladosporium herbarum</i>	1	1	0	0	0
Olive ( <i>Olea europaea</i> )	0	0	0	0	0
London plane ( <i>Platanus hispanica</i> )	0	0	0	0	0
Sheep sorrel ( <i>Rumex acetosella</i> )	0	0	0	0	1
Common mugwort ( <i>Artemisia vulgaris</i> )	0	0	0	0	1
<i>Malassezia</i>	0	0	0	0	1

<sup>1</sup> EI, eosinophilic inflammation <sup>2</sup> NI, neutrophilic inflammation <sup>3</sup> MI, mixed inflammation <sup>4</sup> HCs, healthy cats.

Positive reactions for CCDs were seen in 6/18 cats with EI, 2/10 cats with NI, 4/6 cats with MI, and 2/14 HCs ( $p = 0.304$ ).



In 14 of 34 cats with FBD, clinical signs had been present for less than one year; therefore, a seasonal influence on clinical signs could not be assessed in these cats. Six cats (three EI, three NI) were described by owners as seasonal, four (one EI, one NI, two MI) were considered non-seasonal, and no data regarding seasonality were available for ten cats. In four of thirty-four cats (three EI, one MI), food-responsive chronic enteropathy was reported. A history of atopic dermatitis was present in three cats (two NI, one MI). Twenty-two cats lived in urban environments and eight lived in rural environments. The positive responses in these cats did not differ significantly when compared ( $p = 0.303$ ).

#### 3.4. Blood and BALF Eosinophils

Mean blood eosinophils were not significantly different when the three groups of cats with FBD were compared ( $p = 0.146$ ). The absolute EA values in the groups of cats with FBD were inversely correlated with the number of blood eosinophils ( $p = 0.014$ ,  $R = -0.44$ ). Absolute EA values did not correlate with the percentage of eosinophils in BALF cytology ( $p = 0.112$ ).

#### 4. Discussion

In this study, the serum of cats with different types of airway inflammation was evaluated for allergen-specific IgE reactions for the first time to the authors' knowledge. It could be demonstrated that cats with MI were more likely to have an IgE response against mite allergens compared to HCs; however, this group did not have more single positive IgE reactions compared to the other groups. In contrast to these results, in a pilot study, including 10 cats with non-classified lower airway disease and 10 healthy control cats, a significant difference was detected for positive IgE reactions between groups [14]. Similarly, another study with comparable numbers of cats showed significantly more positive IgE reactions between cats with EI and HCs [15]. However, that study included animals with more than 7% neutrophils in the MI group. In the present study, cats with BALF neutrophils between 7 and 14% were still included in the EI group. Therefore, it seems possible that similar results would have been obtained in the present study if different cut-off values for BALF cytology had been used. Another reason for the varying results in different studies could be different measurement methods. In previous studies, the FcεR1-ELISA had been used for the detection of allergens [13–15], while in the present study, an ELISA with monoclonal antibodies derived from recombinant IgE was used. In all studies, including the present one, no significant difference could be detected for the number of cats with positive serum IgE responses [14,15] or the negative responses among cats with FBD and HCs [15].

In the present study, the most prevalent positive reactions were seen against *Dermatophagoides farinae* and *Dermatophagoides pteronyssinus*. This is a finding that was previously reported in studies investigating sensitization to allergens in cats with EI and cats with non-classified FBD [13–15]. Interestingly, in the study that performed the IDT and IgE tests in cats with FBD, significantly more positive reactions to *Dermatophagoides farinae* were detected in the IDT than in the IgE test [14]. In the present study, a response to mites was significantly more common in cats with MI than in HCs. High concentrations of dust mites can be found in the environment of indoor cats, which leads to a high risk of sensitization [40]. *Dermatophagoides* spp. also appear to induce hypersensitivity reactions in horses, humans, and dogs [41–43] and are the most frequently represented allergens in feline atopic dermatitis [44]. Although it could be assumed that cats with outdoor access might be sensitized less commonly to indoor allergens, this could not be confirmed by our results. No difference regarding reactions to indoor and outdoor allergens could be detected in cats with different housing types. This result is in agreement with observations of a previous study in cats with EI [13]. Another allergen commonly identified in the present study was *Tyrophagus putrescentiae*. This storage mite induced reactions in 29% of cats with FBD. Interestingly, a previous study reported that 2/20 cats with EI improved with diet change from dry to wet food and became clinically asymptomatic without additional

treatment [38]. It is unknown whether the cats in the present study were fed dry or wet food. It would be interesting to further investigate the influence of food and storage mites on airway inflammation in the future.

Cats with FA were younger than cats with CB in several studies [3,5]. This was not the case in the present study; however, cats with FA were significantly younger than the control group. This study was the first to compare IgE responses between cats with different types of airway inflammation and HCs. In humans, IgE responses have been shown to decrease with age [45]. If this finding would apply to cats, a difference between cats with EI and HCs would be expected.

Interestingly, some cats with EI additionally suffered from gastrointestinal or skin diseases compatible with an allergic etiology. In another study on cats with lower airway disease, patients with evidence of allergic skin disease had been excluded from participation [14]. It is unknown if cats commonly had been excluded from other studies because of concomitant dermatologic or gastrointestinal disease and how an exclusion might have influenced the results of allergy testing. In the present study, these comorbidities were not considered a criterion for exclusion, as they support the theory of a possible allergic origin.

In previous studies, an allergen-specific IgE response had only been evaluated in cats with eosinophilic airway inflammation alone [13] or in comparison to a healthy control group [14,15]. In the present study, additional analyses in subgroups with NI and MI were performed. There was no significant difference between the groups regarding the total number of positive IgE responses. This observation raises the question of whether allergies are commonly involved in the etiology of feline inflammatory lower airway disease. In addition, it remains questionable if different forms of lower airway inflammation can really be considered different disease complexes or if they appear to be different manifestations of the same underlying disease since no clinical or radiographic differences could be detected between cats with EI, NI, and MI, and even BALF cytology can vary significantly among samples taken from different lung lobes [3,5,32].

When comparing the results between diseased and healthy individuals, it must be kept in mind that positive serum IgE responses reflect reactions to exposures that may not be clinically relevant. In human medicine, it has been postulated that atopy is overestimated as a factor in the development of asthma [46,47]. An asthmatic condition is thought to have a multifactorial origin that perpetuates an inflammatory process in the lower airways. Genetics, epigenetics, previous viral infections, microbiome composition, and other factors are thought to play a role in the etiology of asthma [23,30,48–53].

In human medicine, *in vivo* allergy diagnostics, such as the IDT, are considered the gold standard. In human and feline medicine, the IDT has been described as a highly sensitive method for the identification of sensitization to allergens [14,16]. However, serum IgE testing is less time-consuming than IDT, easier to perform, and does not require anesthesia in feline patients. To date, it still remains unknown whether results of the serum IgE test and the IDT correlate well in naturally diseased cats with FBD or if both test forms need to be performed to receive a complete picture of the sensitization pattern in individual patients. Nevertheless, the results of the IDT and IgE test must always be interpreted considering clinical signs and environmental factors [14,25,54].

This study is the first investigation that included the elimination of CCDs before the evaluation of IgE responses. CCDs are epitope structures of plant and insect glycoproteins. The formation of a CCD-specific IgE does not lead to cross-linking with subsequent mast cell degranulation due to the monovalent structure of CCDs. Anti-CCD IgE antibodies, therefore, have little clinical significance but may confound serological tests [55,56]. After blocking anti-CCD IgE, better agreement between the results of the IDT and serum IgE tests was observed in atopic dogs tested for grass and weed allergens [57]. In a previous study, the influence of CCD on reactions to trees, grasses, and weeds was found in 13% of cats with clinically suspected allergies [58]. In cats with positive reactions against grass allergens, a reevaluation of results after blocking CCDs has been recommended. In the present study, 35% of the cats tested positive for CCDs and were blocked. Therefore, previous studies



without CCD blockage might have overestimated positive IgE reactions in comparison to the present study.

The association between positive IgE reactions and the percentage of eosinophils in BALF has been investigated in the present study and previous investigations without detecting a positive correlation [13,15]. In the present study, an inverse correlation was found between the level of blood eosinophils and the absolute EA levels in cats with positive IgE reactions. An explanation for this finding could be that elevated IgE levels might facilitate the degranulation of mast cells and thus stimulate the outflow of eosinophils from the peripheral blood into the airways. This could explain lower blood eosinophil levels in patients with higher EA levels.

This study has some limitations due to its retrospective nature and relatively small numbers of cats included in the different groups, which might have affected statistical power. Another point of criticism is the fact that recombinant anti-canine IgE was used for the IgE measurement. This condition is apparent because the folding and thus the function of the recombinant proteins for cats may differ from native proteins. Previous studies also used anti-canine IgE, as feline IgE has not been available [15]. Other studies use human FcEpsilon receptors to detect IgE [13,14]. In the future, it could be investigated whether IgE measurements with recombinant feline IgE achieve different values. In addition, in future prospective studies, it would be interesting to perform a standardized classification of the clinical signs to correlate a clinical score with serum IgE reactions. Furthermore, it could be interesting to investigate environmental factors and their influence on allergen sensitization in affected cats.

## 5. Conclusions

In this study, when investigating serum IgE responses against environmental allergens in cats with different types of inflammatory bronchial disease and healthy cats, no difference in the number of positive reactions could be found between all groups of cats. However, reactions against house dust mite aeroallergens were more prevalent in cats with MI. The measurement of allergen-specific serum IgE reactions may serve as a future tool to facilitate allergen avoidance and ASIT. Therefore, it should be considered as a general work-up of the airway.

**Author Contributions:** Conceptualization, L.H.-S. and B.S.; methodology, L.H.-S. and B.S.; software, L.H.-S. and R.S.M.; validation, L.H.-S., J.P. and B.S.; formal analysis, L.H.-S. and R.S.M.; investigation, L.H.-S. and J.P.; resources, R.S.M. and B.S.; data curation, L.H.-S.; writing—original draft preparation, L.H.-S.; writing—review and editing, L.H.-S., J.P. and B.S.; visualization, L.H.-S.; supervision, R.S.M. and B.S.; project administration, L.H.-S.; funding acquisition, B.S. and R.S.M. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research received no external funding.

**Institutional Review Board Statement:** The animal study protocol was approved by the Ethics Committee of the Centre for Clinical Veterinary Medicine of LMU University of Munich (protocol code 260-08-03-2021, 8 March 2021).

**Informed Consent Statement:** Informed consent was obtained from the owners of all cats involved in the study.

**Data Availability Statement:** The data presented in this study are available upon request from the corresponding author.

**Acknowledgments:** All materials used, such as equipment and consumables, were provided by the Clinic of Small Animal Medicine, Ludwig Maximilian University of Munich, Germany. Special thanks to Beate Weiss, who helped with the provision of leftover serum samples from healthy control animals. The authors thank ArtuVet, Lelystad, The Netherlands, for the serum IgE measurement that was free of charge.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.



## References

1. Padrid, P. Animal models of asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **1996**, *96*, 211–233.
2. Adamama-Moraitou, K.K.; Patsikas, M.N.; Koutinas, A.F. Feline lower airway disease: A retrospective study of 22 naturally occurring cases from Greece. *J. Feline Med. Surg.* **2004**, *6*, 227–233. [[CrossRef](#)]
3. 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. [[CrossRef](#)]
4. Byers, C.G.; Dhupa, N. Feline bronchial asthma: Pathophysiology and diagnosis. *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.* **2005**, *27*, 418–425.
5. Lee, E.A.; Johnson, L.R.; Johnson, E.G.; 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. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. 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*, 541–553. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Nafe, L.A.; DeClue, A.E.; Lee-Fowler, T.M.; Eberhardt, J.M.; Reiner, C.R. Evaluation of biomarkers in bronchoalveolar lavage fluid for discrimination between asthma and chronic bronchitis in cats. *Am. J. Vet. Res.* **2010**, *71*, 583–591. [[CrossRef](#)]
8. Norris Reiner, C.R.; Decile, K.C.; Berghaus, R.D.; Williams, K.J.; Leutenegger, C.M.; Walby, W.F.; Schelegle, E.S.; Hyde, D.M.; Gershwin, L.J. 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. [[CrossRef](#)]
9. Dye, J.A.; McKiernan, B.C.; Rozanski, E.A.; Hoffmann, W.E.; Losonsky, J.M.; Homco, L.D.; Weisiger, R.M.; 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. [[CrossRef](#)]
10. Padrid, P.; Snook, S.; Finucane, T.; Shiue, P.; Cozzi, P.; Solway, J.; Leff, A.R. Persistent airway hyperresponsiveness and histologic alterations after chronic antigen challenge in cats. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **1995**, *151*, 184–193. [[CrossRef](#)]
11. Hirt, R.A.; Galler, A.; Shibly, S.; Bilek, A. Airway hyperresponsiveness to adenosine 5'-monophosphate in feline chronic inflammatory lower airway disease. *Vet. J.* **2011**, *187*, 54–59. [[CrossRef](#)]
12. Deo, S.S.; Mistry, K.J.; Kakade, A.M.; Niphadkar, P.V. Role played by Th2 type cytokines in IgE mediated allergy and asthma. *Lung India* **2010**, *27*, 66–71. [[CrossRef](#)]
13. van Eeden, M.E.; Vientos-Plotts, A.I.; Cohn, L.A.; Reiner, C.R. Serum allergen-specific IgE reactivity: Is there an association with clinical severity and airway eosinophilia in asthmatic cats? *J. Feline Med. Surg.* **2020**, *22*, 1129–1136. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Moriello, K.A.; Stepien, R.L.; Henik, R.A.; Wenholz, L.J. Pilot study: Prevalence of positive aeroallergen reactions in 10 cats with small-airway disease without concurrent skin disease. *Vet. Dermatol.* **2007**, *18*, 94–100. [[CrossRef](#)]
15. Buller, M.C.; Johnson, L.R.; Outerbridge, C.A.; Vernau, W.; White, S.D. Serum immunoglobulin E responses to aeroallergens in cats with naturally occurring airway eosinophilia compared to unaffected control cats. *J. Vet. Intern. Med.* **2020**, *34*, 2671–2676. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Ansotegui, I.J.; Melioli, G.; Canonica, G.W.; Caraballo, L.; Villa, E.; Ebisawa, M.; Passalacqua, G.; Savi, E.; Ebo, D.; Gómez, R.M.; et al. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. *World Allergy Organ. J.* **2020**, *13*, 100080. [[CrossRef](#)]
17. Loewenstein, C.; Mueller, R.S. A review of allergen-specific immunotherapy in human and veterinary medicine. *Vet. Dermatol.* **2009**, *20*, 84–98. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Lee-Fowler, T.M.; Cohn, L.A.; DeClue, A.E.; Spinka, C.M.; Ellebracht, R.D.; Reiner, C.R. Comparison of intradermal skin testing (IDST) and serum allergen-specific IgE determination in an experimental model of feline asthma. *Vet. Immunol. Immunopathol.* **2009**, *132*, 46–52. [[CrossRef](#)]
19. Corcoran, B.M.; Foster, D.J.; Fuentes, V.L. Feline asthma syndrome: A retrospective study of the clinical presentation in 29 cats. *J. Small Anim. Pract.* **1995**, *36*, 481–488. [[CrossRef](#)]
20. Braman, S.S. Chronic cough due to chronic bronchitis: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* **2006**, *129*, 104s–115s. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
21. Zock, J.-P.; Sunyer, J.; Kogevinas, M.; Kromhout, H.; Burney, P.; Antó, J.M.; Group, E.S. Occupation, chronic bronchitis, and lung function in young adults: An international study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2001**, *163*, 1572–1577. [[CrossRef](#)]
22. Takeyama, K.; Jung, B.; Shim, J.J.; Burgel, P.-R.; Dao-Pick, T.; Ueki, I.F.; Protin, U.; Kroschel, P.; Nadel, J.A. Activation of epidermal growth factor receptors is responsible for mucin synthesis induced by cigarette smoke. *Am. J. Physiol.-Lung Cell. Mol. Physiol.* **2001**, *280*, L165–L172. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Russell, R.J.; Brightling, C. Pathogenesis of asthma: Implications for precision medicine. *Clin. Sci.* **2017**, *131*, 1723–1735. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Douwes, J.; Gibson, P.; Pekkanen, J.; Pearce, N. Non-eosinophilic asthma: Importance and possible mechanisms. *Thorax* **2002**, *57*, 643–648. [[CrossRef](#)]
25. Reiner, C.R. Advances in the understanding of pathogenesis, and diagnostics and therapeutics for feline allergic asthma. *Vet. J.* **2011**, *190*, 28–33. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Holtzman, M.J.; Tyner, J.W.; Kim, E.Y.; Lo, M.S.; Patel, A.C.; Shornick, L.P.; Agapov, E.; Zhang, Y. Acute and chronic airway responses to viral infection: Implications for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* **2005**, *2*, 132–140. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

27. Di Stefano, A.; Caramori, G.; Gnemmi, I.; Contoli, M.; Vicari, C.; Capelli, A.; Magno, F.; D'anna, S.; Zanini, A.; Brun, P. T helper type 17-related cytokine expression is increased in the bronchial mucosa of stable chronic obstructive pulmonary disease patients. *Clin. Exp. Immunol.* **2009**, *157*, 316–324. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Choy, D.F.; Hart, K.M.; Borthwick, L.A.; Shikotra, A.; Nagarkar, D.R.; Siddiqui, S.; Jia, G.; Ohri, C.M.; Doran, E.; Vannella, K.M. TH2 and TH17 inflammatory pathways are reciprocally regulated in asthma. *Sci. Transl. Med.* **2015**, *7*, ra129–ra301. [[CrossRef](#)]
29. Bullone, M.; Carriero, V.; Bertolini, F.; Folino, A.; Mannelli, A.; Di Stefano, A.; Gnemmi, I.; Torchio, R.; Ricciardolo, F.L.M. Elevated serum IgE, oral corticosteroid dependence and IL-17/22 expression in highly neutrophilic asthma. *Eur. Respir. J.* **2019**, *54*, 1900068. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
30. Ying, S.; Humbert, M.; Meng, Q.; Pfister, R.; Menz, G.; Gould, H.J.; Kay, A.B.; Durham, S.R. Local expression of epsilon germline gene transcripts and RNA for the epsilon heavy chain of IgE in the bronchial mucosa in atopic and nonatopic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2001**, *107*, 686–692. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
31. Kirschvink, N.; Kersnak, E.; Leemans, J.; Delvaux, F.; Clercx, C.; Snaps, F.; Gustin, P. Effects of age and allergen-induced airway inflammation in cats: Radiographic and cytologic correlation. *Vet. J.* **2007**, *174*, 644–651. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Ybarra, W.L.; Johnson, L.R.; Drazenovich, T.L.; Johnson, E.G.; Vernau, W. Interpretation of multisegment bronchoalveolar lavage in cats (1/2001–1/2011). *J. Vet. Intern. Med.* **2012**, *26*, 1281–1287. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Papi, A.; Brightling, C.; Pedersen, S.E.; Reddel, H.K. Asthma. *Lancet* **2018**, *391*, 783–800. [[CrossRef](#)]
34. Reiner, C.R.; Byerly, J.R.; Berghaus, R.D.; Berghaus, L.J.; Schelegle, E.S.; Hyde, D.M.; Gershwin, L.J. Rush immunotherapy in an experimental model of feline allergic asthma. *Vet. Immunol. Immunopathol.* **2006**, *110*, 141–153. [[CrossRef](#)]
35. Reiner, C.R.; Cohn, L.A.; Delgado, C.; Spinka, C.M.; Schooley, E.K.; DeClue, A.E. Adjuvanted rush immunotherapy using CpG oligodeoxynucleotides in experimental feline allergic asthma. *Vet. Immunol. Immunopathol.* **2008**, *121*, 241–250. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Lee-Fowler, T.M.; Cohn, L.A.; DeClue, A.E.; Spinka, C.M.; Reiner, C.R. Evaluation of subcutaneous versus mucosal (intranasal) allergen-specific rush immunotherapy in experimental feline asthma. *Vet. Immunol. Immunopathol.* **2009**, *129*, 49–56. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Halliwell, R.E. Efficacy of hyposensitization in feline allergic diseases based upon results of in vitro testing for allergen-specific immunoglobulin E. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* **1997**, *33*, 282–288. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Prost, C. Treatment of feline asthma with allergen avoidance and specific immunotherapy: Experience with 20 cats. *Rev. Fr. D Allergol. D Immunol. Clin.* **2008**, *48*, 409–413.
39. Schulz, B.S.; Richter, P.; Weber, K.; Mueller, R.S.; Wess, G.; Zenker, I.; Hartmann, K. Detection of feline Mycoplasma species in cats with feline asthma and chronic bronchitis. *J. Feline Med. Surg.* **2014**, *16*, 943–949. [[CrossRef](#)]
40. Loft, K.E.; Rosser, E.J., Jr. Group 1 and 2 Dermatophagoides house dust mite allergens in the microenvironment of cats. *Vet. Dermatol.* **2010**, *21*, 152–158. [[CrossRef](#)]
41. Lo Feudo, C.M.; Stucchi, L.; Alberti, E.; Conturba, B.; Zucca, E.; Ferrucci, F. Intradermal Testing Results in Horses Affected by Mild-Moderate and Severe Equine Asthma. *Animals* **2021**, *11*, 2086. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
42. Milián, E.; Díaz, A.M. Allergy to house dust mites and asthma. *Puerto Rico Health Sci. J.* **2004**, *23*, 47–57.
43. Nuttall, T.J.; Hill, P.B.; Bensignor, E.; Willemse, T. House dust and forage mite allergens and their role in human and canine atopic dermatitis. *Vet. Dermatol.* **2006**, *17*, 223–235. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Prost, C. Feline atopic dermatitis: Clinical signs and diagnosis. *Eur. J. Companion Anim. Pract.* **2009**, *19*, 223–229.
45. Louis, R.; Pilette, C.; Michel, O.; Michils, A.; Brusselle, G.; Poskin, A.; Van Schoor, J.; Denhaerynck, K.; Vancayzeele, S.; Abraham, I.; et al. Variability in total serum IgE over 1 year in severe asthmatics. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* **2019**, *15*, 20. [[CrossRef](#)]
46. Mims, J.W. Asthma: Definitions and pathophysiology. *Int. Forum Allergy Rhinol.* **2015**, *5* (Suppl. 1), S2–S6. [[CrossRef](#)]
47. Pearce, N.; Pekkanen, J.; Beasley, R. How much asthma is really attributable to atopy? *Thorax* **1999**, *54*, 268–272. [[CrossRef](#)]
48. Han, Y.; Jia, Q.; Jahani, P.S.; Hurrell, B.P.; Pan, C.; Huang, P.; Gukasyan, J.; Woodward, N.C.; Eskin, E.; Gilliland, F.D.; et al. Genome-wide analysis highlights contribution of immune system pathways to the genetic architecture of asthma. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 1776. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
49. Liu, J.; Zhang, L.; Winterroth, L.C.; Garcia, M.; Weiman, S.; Wong, J.W.; Sunwoo, J.B.; Nadeau, K.C. Epigenetically mediated pathogenic effects of phenanthrene on regulatory T cells. *J. Toxicol.* **2013**, *2013*, 967029. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
50. Jackson, D.J.; Gangnon, R.E.; Evans, M.D.; Roberg, K.A.; Anderson, E.L.; Pappas, T.E.; Printz, M.C.; Lee, W.M.; Shult, P.A.; Reisdorf, E.; et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2008**, *178*, 667–672. [[CrossRef](#)]
51. Hilty, M.; Burke, C.; Pedro, H.; Cardenas, P.; Bush, A.; Bossley, C.; Davies, J.; Ervine, A.; Poulter, L.; Pachter, L.; et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS ONE* **2010**, *5*, e8578. [[CrossRef](#)]
52. Moffatt, M.F.; Kabisch, M.; Liang, L.; Dixon, A.L.; Strachan, D.; Heath, S.; Depner, M.; von Berg, A.; Bufe, A.; Rietschel, E. Genetic variants regulating ORMDL3 expression contribute to the risk of childhood asthma. *Nature* **2007**, *448*, 470–473. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
53. Vientós-Plotts, A.I.; Ericsson, A.C.; McAdams, Z.L.; Rindt, H.; Reiner, C.R. Respiratory dysbiosis in cats with spontaneous allergic asthma. *Front. Vet. Sci.* **2022**, *9*, 930385. [[CrossRef](#)]
54. Mueller, R.S. Update on Allergen Immunotherapy. *Vet. Clin. N. Am. Small Anim. Pract.* **2019**, *49*, 1–7. [[CrossRef](#)]

55. Altmann, F. Coping with cross-reactive carbohydrate determinants in allergy diagnosis. *Allergo J. Int.* **2016**, *25*, 98–105. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
56. Mari, A.; Iacovacci, P.; Afferni, C.; Barletta, B.; Tinghino, R.; Di Felice, G.; Pini, C. Specific IgE to cross-reactive carbohydrate determinants strongly affect the in vitro diagnosis of allergic diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* **1999**, *103*, 1005–1011. [[CrossRef](#)]
57. Gedon, N.K.Y.; Boehm, T.; Klinger, C.J.; Udraitė, L.; Mueller, R.S. Agreement of serum allergen test results with unblocked and blocked IgE against cross-reactive carbohydrate determinants (CCD) and intradermal test results in atopic dogs. *Vet. Dermatol.* **2019**, *30*, 195–e161. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
58. Lee, K.W.; McKinney, B.H.; Blankenship, K.D.; Morris, D.O. Detection and Inhibition of IgE for cross-reactive carbohydrate determinants evident in an enzyme-linked immunosorbent assay for detection of allergen-specific IgE in the sera of dogs and cats. *Vet Dermatol* **2020**, *31*, 439–e116. [[CrossRef](#)]

**Disclaimer/Publisher's Note:** The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.



## IV. DISKUSSION

Eine neuere Form der Lungenfunktionsdiagnostik in der Tiermedizin stellt die Lungenfunktionsmessung mittels barometrischer Ganzkörper-Plethysmographie (Barometric Whole-Body Plethysmography, BWBP) dar. Diese nicht-invasive Messung zeigte sich in einer Studie geeignet, zwischen Katzen mit felinem Asthma (FA) und chronischer Bronchitis (CB) zu unterscheiden (Allerton et al. 2013). Diese Untersuchungsmethode wurde bereits in mehreren Studien bei Katzen in Bezug auf verschiedene Einflussfaktoren evaluiert. So konnte gezeigt werden, dass die Messparameter durch den zirkadianen Rhythmus, das Gewicht, das Alter, den Body Condition Score, sowie durch Bewegung oder Vokalisation des Probanden beeinflusst werden (Kirschvink et al. 2006; Garcia-Guasch et al. 2015; Lin et al. 2016). Bisher wurden jedoch in den publizierten Studien keine standardisierten Akklimatisierungsphasen für die Katzen in der Messkammer gewählt. Die Phasen variierten zwischen 1-20 Minuten oder wurden nicht angegeben (Kirschvink et al. 2007a; Lin et al. 2014; Garcia-Guasch et al. 2015; Lin et al. 2016; Gareis et al. 2022). Daher war es Ziel dieser prospektiven Fall-kontrollierten Studie, den Einfluss der Akklimatisierungsphase auf die Parameter der BWBP bei Katzen mit felinen chronisch-entzündlichen Bronchialerkrankungen (feline bronchial disease, FBD) zu beurteilen. Es konnte gezeigt werden, dass die Messparameter teilweise signifikante Veränderungen zeigten.

Einen wichtigen Parameter der BWBP stellt das Tidalvolumen (TV) dar. Anhand der TV-Kurve lassen sich der maximale expiratorische und inspiratorische Spitzenfluss (PEF/PIF), die Expirations- und Inspirationszeit ( $T_e/T_i$ ) bestimmen und es lässt sich das Minutenvolumen (MV) ableiten. Das TV leitet sich aus der Druckänderung im Kammerinneren ab. Prinzipiell stellt die BWBP-Kammer einen Raum mit klar definiertem Luftvolumen dar, der nur über einen festgelegten Strom aus Raumluft (sogenannter „Bias-Flow“) belüftet wird. Durch Anfeuchtung der Luft im Kammerinneren sowie durch Kompression und Expansion des Thorax während der Atmung entstehen Druckänderungen. Bei der Inspiration wird die Umgebungsluft durch die Expansion des Thorax komprimiert und durch die Atmung angefeuchtet. Beide Vorgänge führen zu einem erhöhten Druck im Kammerinneren. Bei der Expiration kehrt sich dieser Prozess um. Die entstehenden Druckänderungen werden durch sensible Differenzdruckwandler gemessen und über einen Vorverstärker an den Computer übertragen und

ausgewertet. Mittels Boyle-Mariotte-Gesetz werden die Druckänderungen in Volumenänderungen umgerechnet. Es ist jedoch bekannt, dass die so entstehenden Werte nur Ableitungen liefern und als „Pseudoströme“ betrachtet werden müssen (Rozanski & Hoffman 1999; Lomask 2006; Crièe et al. 2009; Lim et al. 2014; Tepper & Costa 2015; Balakrishnan & Tong 2020). In der vorliegenden Studie konnte keine signifikante Beeinflussung des TV durch die Akklimatisierungszeit bei Katzen mit FBD oder gesunden Katzen festgestellt werden. Interessanterweise wiesen jedoch die vom TV ableitbaren Parameter PEF, PIF und MV bei Katzen mit FBD eine signifikante Änderung bei Vergleich des Zeitabschnitts 0-10 Minuten (T1) mit Zeitabschnitt 20-30 Minuten (T3) auf. Bei gesunden Katzen hingegen änderten sich die Parameter PEF, PIF, der Expirationsfluss, an dem 50 % des TV ausgeatmet sind (EF50) und PEF/EF50 bereits zwischen T1 und Zeitabschnitt 10-20 Minuten (T2). Dieser Unterschied könnte durch eine mögliche langsamere Reaktionsfähigkeit der Atemwege bei Katzen mit FBD erklärt werden.

Bei den Parametern PEF, PIF, sowie EF50 und PEF/EF50 handelt es sich um sogenannte Schleifenindizes. Sie sind Teil der pseudotidalen Atemfluss-Volumen-Schleife (pseudo-tidal breathing flow-volume loop, pTBFVLP), wobei die Bezeichnung „pseudo“ verdeutlichen soll, dass es sich um keine direkten Messungen des Atemflusses, sondern vielmehr um die Ableitung aus den Druckveränderungen handelt. Dadurch sind die Parameter stark abhängig von Luftfeuchtigkeit und Temperatur im Kammerinneren (Kirschvink 2008). Es konnte in einer anderen Studie bereits gezeigt werden, dass sich bei der Lungenfunktionsmessung an Mäusen die Kammerbedingungen im Laufe der Messung verändern (Lim et al. 2014). In der vorliegenden Studie konnte die Kammertemperatur stabil gehalten werden, aber die Luftfeuchtigkeit stieg während der Messung an, was die Parameter beeinflusst haben könnte. Beim TV handelt es sich um die Betrachtung einer Amplitude, bei den pTBFVLPs dagegen handelt es sich um absolute Werte. Daher sinken die pTBFVLP durch die steigende Luftfeuchtigkeit ab, während der Ausschlag von TV zwar im Niveau sinkt, aber nicht in Bezug auf den Ausschlag der Amplitude. Dieser Umstand wäre eine Erklärung dafür, weshalb die signifikante Änderung nur die pTBFVLP aber nicht das TV betraf. Es wäre interessant, die Veränderung der pTBFVLP zu betrachten, wenn eine stabile Luftfeuchtigkeit in der BWBP-Kammer erhalten werden kann.

In einer vorangegangenen Studie bei Katzen wurde untersucht, wie sich die

Bewegung und Vokalisation von Probanden auf die Kurven des BWBP auswirken. Es konnte beobachtet werden, dass die Bewegungen in großen Amplituden der pTBFVLP und damit in hohen Werten für PEF endeten. Diese Artefakt-behafteten Wellenformen konnten partiell durch ein automatisches Computerprogramm eliminiert werden (Lin et al. 2016). In der vorliegenden Studie wurden die Daten mittels Computerprogramm bereinigt und auf eine zusätzliche manuelle Bereinigung der entsprechenden Artefakte verzichtet. Auf Grundlage der vorangegangenen Studie (Lin et al. 2016) und der Beobachtungen der vorliegenden Studie erscheint es sinnvoll, die Parameter der pTBFVLP nur nach manueller oder automatisierter Korrektur der Daten zu bewerten.

Auch in Bezug auf das MV konnte ein deutlich höherer Ausschlag der Messamplitude bei Bewegung oder Vokalisation in einer vorangegangenen Studie beobachtet werden (Lin et al. 2016). Dieser signifikante Einfluss könnte auch die Änderung in der vorliegenden Studie erklären. Der Faktor der Akklimatisierungszeit sollte zukünftig vor allem in Bezug auf Bronchoprovokationsproben berücksichtigt werden, da die Dosierung des zur Bronchoprovokation eingesetzten Substrats stark vom MV abhängig ist (Hirt et al. 2003).

In weiteren Studien wurden zusätzlich zu PEF, PIF, und EF50 auch der Expirationsfluss, an dem 25 % des TV ausgeatmet sind (EF25) und der Expirationsfluss, an dem 75 % des TV ausgeatmet sind (EF75), genutzt. Diese Parameter standen bei dem hier verwendeten BWBP-Gerät nicht zur Verfügung. Laut den vorangegangenen Studien waren die zusätzlichen Parameter jedoch sehr hilfreich, um ein konvexes von einem konkaven Atemmuster zu unterscheiden und damit Hinweise auf eine Atemwegserkrankung zu erhalten (McKiernan & Johnson 1992; Rozanski & Hoffman 1999; Lin et al. 2014; Criée et al. 2015). Es wäre deshalb interessant, mögliche Veränderungen der Kurven während der Akklimatisierungsphase zu untersuchen. Da alle im Rahmen der vorliegenden Studie messbaren Parameter der pTBFVLP jedoch ähnlich anstiegen, erscheint eine Veränderung der Kurvenform eher unwahrscheinlich.

Auch der Parameter PEF/EF50 änderte sich signifikant zwischen T1-T3. Eine frühere Studie schlug diesen Parameter zur Unterscheidung zwischen gesunden Katzen und Katzen mit FBD bei einem Cut-off von  $> 1,51$  vor (Lin et al. 2014). In der vorliegenden Studie unterlag der Parameter zwischen T1-T3 einem



signifikanten Anstieg. Bei dem Vergleich mit dem Medianwert, zeigte der Parameter keinen Abfall. PEF/EF50 scheint sich also durch die Akklimatisierungsphase nicht zu verbessern. Die signifikante Änderung von PEF/EF50 während der Akklimatisierungsphase erscheint nur dann klinisch relevant, wenn  $PEF/EF50 < 1,51$  ist.

Einen weiteren wichtigen Parameter der BWBP stellt die verstärkte Pause (Penh) dar. Dieser Messwert war bereits mehrfach im Fokus verschiedener Studien und stellt einen Marker der Bronchokonstriktion bei der Katze dar (Hoffman et al. 1999; Hirt et al. 2003; Kirschvink et al. 2007b; Kirschvink et al. 2007a; Garcia-Guasch et al. 2012; Allerton et al. 2013). Penh verbesserte sich in mehreren Studien bei Katzen mit FBD unter Therapie (Galler et al. 2013; Gareis et al. 2022). In vorangegangenen Untersuchungen zeigte sich Penh wenig beeinflussbar durch verschiedene Faktoren. So konnte kein Einfluss von Alter, Geschlecht oder Gewicht festgestellt werden (Kirschvink et al. 2006; Garcia-Guasch et al. 2015). Der zirkadiane Rhythmus scheint Penh allerdings zu beeinflussen (Kirschvink et al. 2006). Um diesen Einflussfaktor zu umgehen, wurden die Messungen in der vorliegenden Studie am späten Vormittag vorgenommen. Hier zeigte sich Penh weder bei gesunden Katzen noch bei Katzen mit FBD durch die Akklimatisierungsphase beeinflusst. Der stabile Charakter von Penh könnte aus der Berechnung durch vier weitere Parameter ( $Penh = [((Te/Tr)-1) \times (PEF/PIF)]$ ) resultieren. Die Parameter  $T_e$  und Relaxationszeit ( $T_r$ ) unterlagen während der Akklimatisierungsphase ebenfalls keiner Änderung. Die Atemfrequenz der Katzen sank während der Messung leicht ab. Diese reduzierte Atemfrequenz erwies sich als nicht statistisch signifikant, führte aber dazu, dass sich die  $T_e$  im Verhältnis zur  $T_i$  verlängerte (Jennings & Szlyk 1985). Bei der Berechnung  $((Te/Tr)-1)$  steigt bedingt durch den höheren Zähler das Ergebnis an. Bei dem Faktor  $(PEF/PIF)$  nahm der Parameter PEF (Zähler) stärker ab als der Parameter PIF (Nenner), wodurch sich der Quotient verringerte. Die Multiplikation des tendenziell steigenden Faktors  $((Te/Tr)-1)$  und der tendenziell sinkenden Komponente  $(PEF/PIF)$  führte zu einem unveränderten Wert für Penh.

Als weiterer Parameter der Bronchokonstriktion wurde die sogenannte Pause (PAU) evaluiert. PAU stellt einen Vergleich von früherer und späterer Expiration dar und war in vorangegangenen Studien nicht von Alter, Geschlecht, Gewicht oder zirkadianem Rhythmus beeinflusst (Kirschvink et al. 2006; Garcia-Guasch et al.

2015). In dieser Studie änderte sich PAU zwischen T1-T3 signifikant bei Katzen mit FBD. Dieser Umstand erscheint in Bezug auf die oben genannte Erklärung nicht verwunderlich, da PAU einen durch  $T_e$  und  $T_r$  berechneten Parameter ( $PAU = (T_e/T_r) - 1$ ) darstellt. In scheinbarem Kontrast zu den hier dargestellten Ergebnissen von  $Penh$  und PAU stehen die Resultate einer weiteren aktuellen Studie: Hier konnte bei der Akklimatisierungsphase von gesunden Katzen eine signifikante Änderung der Parameter  $Penh$  und PAU festgestellt werden (Benz et al. 2024b). Bei dieser Studie lag das mediane Alter bei 4,4 Jahren. In der vorliegenden ersten Studie lag das mediane Alter in der gesunden Gruppe jedoch bei 8 Jahren. Die erwähnte Studie macht jedoch klar, dass die Parameter der BWBP deutlich vom Alter der Katzen abhängig sind (Benz et al. 2024b). Daher ist ein direkter Vergleich der Studien nur eingeschränkt möglich.

In der vorliegenden Studie änderte sich die Atemfrequenz bei Katzen mit FBD und gesunden Katzen interessanterweise nicht signifikant während der Akklimatisierungszeit. Aufgrund von früheren Studien wird bei Katzen im Klinikumfeld eine Atemfrequenz von 64/min als physiologisch angesehen (Quimby et al. 2011; Dijkstra et al. 2018). Die Atemfrequenz stimmte in der vorliegenden Studie mit der in anderen Studien zur BWBP gemessenen überein (Benz et al. 2004a; Benz et al. 2004b; Enhorning et al. 1998; Garcia-Guasch et al. 2012; Gareis et al. 2022; Lin et al. 2015). Es scheint eine deutliche längere Akklimatisierungsphase oder eine Konditionierung nötig zu sein, damit Katzen eine ähnliche Atemfrequenz wie im häuslichen Umfeld zeigen. Die  $T_e$  und die  $T_i$  wiesen, wie die Atemfrequenz, keine signifikante Veränderung zwischen den Zeiträumen auf. Diese Beobachtung deckt sich mit einer vorangegangenen Studie, die zeigte, dass  $T_e$  und  $T_i$  von der Atemfrequenz abhängig sind. So nimmt  $T_e$  bei einer Erhöhung der Atemfrequenz ab, während  $T_i$  ansteigt (Jennings & Szlyk 1985).

Die Ergebnisse der Studie sprechen dafür, dass viele Parameter der BWBP bei Katzen mit FBD und gesunden Katzen durch die Länge der Akklimatisierungszeit beeinflusst werden. In einer Studie konnte auch gezeigt werden, dass sich der Stress-Score von gesunden Katzen während der Akklimatisierungsphase bei der BWBP deutlich reduzierte (Benz et al. 2024a). Daher erscheint eine Standardisierung der Akklimatisierungsphase für die Vergleichbarkeit von Daten essenziell.

Die vorliegende Studie weist einige Limitationen auf. So kann die Messung mittels BWBP einigen Störfaktoren unterliegen (Lim et al. 2014). Es konnten signifikante Unterschiede in der Messung von PIF und PEF in Bezug auf das Geschlecht festgestellt werden (Kirschvink et al. 2006). In der vorliegenden Studie wurden 9 männliche und 15 weibliche Katzen eingeschlossen. Dieser Umstand ist jedoch nicht von Bedeutung, da die Messungen nicht zwischen den Individuen verglichen wurden. Alle inkludierten Katzen wurden zum ersten Mal einer BWBP unterzogen, um eine vorherige Gewöhnung auszuschließen.

Die Genese von felinen Bronchialerkrankungen ist bisher noch nicht geklärt. Es ist fraglich, ob es sich bei FA, CB und gemischter Entzündung (MI) um unterschiedliche Entitäten oder unterschiedliche Ausprägungsformen desselben Krankheitskomplexes handelt. Bei FA wurde bisher am ehesten eine Hypersensibilitätsreaktion des Typ I und TH<sub>2</sub>-verwandets Zytokin-Muster angenommen, wobei bei CB ein TH<sub>17</sub>-Zytokin-Muster vermutet wird. Zu der Genese der MI oder „chronisch asthmatischen Bronchitis“ liegen bisher keine Untersuchungen vor. In der vorliegenden Studie wurden Katzen mit unterschiedlichen Arten von Entzündungsreaktion eingeschlossen. Dies kann eventuell ebenfalls die Ergebnisse beeinflusst haben, da unterschiedliche Arten von Bronchialerkrankungen sich möglicherweise unterschiedlich auf die Messergebnisse ausgewirkt haben und die Katzen unterschiedlich auf die Akklimatisierung angesprochen haben können. Zudem ist die statistische Aussagekraft durch die kleine Patientenzahl eingeschränkt.

Gegenstand der zweiten Studie war der Vergleich der allergenspezifischen Serum-Immunglobulin E (IgE) bei Katzen mit FA, CB, MI und gesunden Katzen, um die Bedeutung von Allergenen bei verschiedenen Formen von FBD zu untersuchen. IgE haben eine besondere Funktion bei allergischen Reaktionen inne, da sie an die FcεR1-Rezeptoren der Mastzellen binden. Sobald Antigene durch die Schleimhaut eindringen, führt die Antigen-Bindung an IgE zu einer Quervernetzung der an Mastzellen gebundenen IgE-Ketten. Dadurch wird eine Signalkaskade aktiviert, die zu einer Degranulation mit Freisetzung von Entzündungsmediatoren (Histamin, Prostaglandin, Leukotrien) führt (Kaneko et al. 1995; Peebles et al. 1998; Murphy & Weaver 2018). Als Folge dieser Entzündungsreaktion bilden sich die allergischen Symptome aus (Loewenstein & Mueller 2009; Reinero 2011; Murphy & Weaver



2018).

In der vorliegenden Studie konnte kein Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen von FBD und gesunden Katzen in Bezug auf die Anzahl der positiven Reaktionen festgestellt werden. Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen konnten in zwei früheren Studien mehr individuell positive IgE-Reaktionen bei Katzen mit FBD im Vergleich zu gesunden Katzen festgestellt werden (Moriello et al. 2007). Bei beiden vorherigen Studien handelte es sich jedoch um Studien mit deutlich geringeren Patientenzahlen. Die erste Studie wurde als eine Pilotstudie mit 10 Tieren pro Gruppe veröffentlicht. Eine andere Studie umfasste 12 Katzen mit FA, 3 Katzen mit MI und 9 gesunde Katzen. In der vorliegenden Studie hingegen konnten 34 erkrankte Katzen und 14 gesunde Katzen inkludiert werden.

Eine Vergleichbarkeit zwischen den Studien ist aus verschiedenen weiteren Gründen schwierig. Zum einen wurden für die Einteilung in die verschiedenen Entzündungsgruppen bei zwei vorherigen Studien unterschiedliche Cut-offs für die prozentuale Verteilung der Granulozyten in der Bronchoalveolarlavage-Flüssigkeit (BALF) zum Studieneinschluss verwendet (Buller et al. 2020; van Eeden et al. 2020). Für eine weitere Studie wurde keine auf BALF-Zytologie basierende Gruppierung vorgenommen (Moriello et al. 2007). Außerdem nutzten die vorangegangenen Studien bei Katzen mit FBD andere Messmethoden zur IgE-Messung als den hier verwendeten ELISA mit monoklonalen Antikörpern (Moriello et al. 2007; Buller et al. 2020; van Eeden et al. 2020). Dabei ist bekannt, dass die Ergebnisse der allergenspezifischen Serum-IgE-Messung stark von Menge und Qualität des Allergens, Grad der IgE-Bindung und der Einfluss von IgG und weiteren Faktoren abhängig sind (Plant et al. 2014; Ansotegui et al. 2020). Daher wären die Studienergebnisse nur mit Verwendung gleicher Messmethoden auch wirklich vergleichbar (Mueller 2019; Ansotegui et al. 2020).

In der vorliegenden Studie waren die Katzen mit FA signifikant jünger als die gesunden Katzen. In der Humanmedizin wurde festgestellt, dass die IgE-Reaktion mit dem Alter sinkt (Louis et al. 2019). Wäre diese Beobachtung auf Katzen übertragbar, könnte davon ausgegangen werden, dass die vorliegende Population eine niedrigere IgE-Reaktionen bei altershomogener Population hätte. Daher wären bei Berücksichtigung des Alters keine signifikant höheren Serum-IgE-Reaktionen zu erwarten.

Zwei der Katzen (jeweils eine Katze mit FA und MI) waren mittels inhalativen Glucocorticoiden zum Zeitpunkt der Probenentnahme vorbehandelt. Die Katze mit FA wies 3, die Katzen mit MI 7 positive Serum-IgE-Reaktionen auf. Zum Einfluss einer inhalativen Therapie auf die Ergebnisse des Serum-IgE oder eines Intradermaltests (IDT) liegen nur wenige Untersuchungen vor. Die bisherigen Studien deuten aber darauf hin, dass diese Therapie zu keiner Veränderung der Ergebnisse führt (Reinero et al. 2005; Chang et al. 2011). Dabei sollte jedoch beachtet werden, dass die Studienpopulationen in vielen früheren Studien aus Katzen bestanden, die nicht an natürlichem Asthma litten, sondern mittels Allergen experimentell sensibilisiert wurden. Es bleibt abzuwarten, ob die Ergebnisse daher auf eine natürlich-erkrankte Population übertragen werden können.

In einer vorangegangenen Studie konnte im IDT ein signifikanter Unterschied zwischen gesunden und natürlich erkrankten Katzen mit FBD festgestellt werden (Moriello et al. 2007). Der IDT stellt als *In-Vivo*-Allergietest in der Humanmedizin zwar den Goldstandard dar, jedoch ist er in der Tiermedizin noch nicht ausreichend standardisiert. Dabei ist das Ergebnis des IDT maßgeblich von der applizierten Allergensuspensionsmenge und Reinheit der Allergen-Extrakte abhängig (Wojtalewicz et al. 2018; Ansotegui et al. 2020). Erwähnt sei auch, dass die Besitzercompliance durch das kostenaufwendige Verfahren und die erforderliche Sedation herabgesetzt ist und daher meist eher eine Zustimmung zur Serum-IgE-Messung erfolgt. Möglicherweise hätten sich in der vorliegenden Population bei dem IDT signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen ergeben, da mit dem IDT sowohl Hypersensibilitätsreaktion des Typ I als auch Überempfindlichkeitsreaktionen des verzögerten Typs aufgezeigt werden. In einer Studie konnte festgestellt werden, dass Katzen mit FBD signifikant mehr positive Reaktionen im IDT im Vergleich zum allergenspezifischen Serum-IgE-Test aufwiesen (Hartung et al. 2023). Jedoch zeigte sich auch, dass die Übereinstimmung zwischen Reaktionen im IDT- und im Serum-IgE-Test in zwei Studien nur gering war (Hartung et al. 2023; Richter et al. 2023). In jedem Fall muss sowohl das Ergebnis des IDT als auch das des Serum-IgE-Tests in Korrelation zur klinischen Symptomatik und den Umweltfaktoren gesetzt werden (Moriello et al. 2007; Reinero 2011; Mueller 2019).

In den bisherigen Studien wurde keine Elimination von kreuzreagierenden Kohlenhydratbestandteilen (Cross-reactive carbohydrate determinants, CCD)

vorgenommen. In dieser Studie wurde somit bei der Evaluierung von IgE bei Katzen mit FBD zum ersten Mal eine Blockierung der Anti-CCD-IgE vorgenommen. In der Humanmedizin konnte nachgewiesen werden, dass die Epitopstrukturen von pflanzlichen und insektenartigen Glykoproteinen zu falsch positiven Ergebnissen führen können, da die monovalente Struktur der CCD-spezifischen IgE zu keiner Vernetzung mit anschließender Mastzelldegranulation führen (Mari et al. 1999; Altmann 2016; Hemmer et al. 2018). Bei Hunden mit atopischer Dermatitis konnte nach Blockierung der CCDs eine bessere Übereinstimmung zwischen Serum-IgE-Test und IDT festgestellt werden (Gedon et al. 2019). Ebenso wird vermutet, dass CCD auch bei Katzen eine wichtige Rolle spielen (Lee et al. 2020b). In der vorliegenden Studie konnten 35 % der Katzen positiv auf CCD getestet werden, was in Kontrast zu den 13 % in einer vorangegangenen Studie bei Katzen mit Allergien steht (Lee et al. 2020b). Es wäre interessant gewesen, wenn in vorangegangenen Studien bei Katzen mit FBD die Ergebnisse des IDT und des Serum-IgE-Tests nach Blockierung der Anti-CCD-IgE verglichen worden wären (Moriello et al. 2007; Richter et al. 2023). Eine Studie, die nach Veröffentlichung der hier vorliegenden zweiten Studie erschien, stellte bei 24 Katzen mit FBD nach Blockierung der CCDs weiterhin nur eine mäßige Übereinstimmung zwischen den Ergebnissen des IDT und des allergenspezifischen Serum-IgE-Tests fest (Hartung et al. 2023). Zum aktuellen Wissensstand ist noch unbekannt, inwiefern die Elimination der CCDs zu einer besseren Korrelation zwischen IgE-Ergebnissen und klinischen Symptomen des Patienten führt, wichtig scheint die Berücksichtigung der CCD jedoch vor allem bei der Betrachtung von Gräser- und Kräuterallergenen zu sein (Gedon et al. 2019). Da in der vorliegenden Studie 35 % der Katzen positiv auf CCD getestet wurden, wäre es möglich, dass in früheren Studien positive IgE-Reaktionen überbewertet worden sind.

Ein weiterer Punkt in der Evaluation der Befunde stellt die Polysensibilisierung dar. In einer vorherigen Studie wurde bei den meisten Katzen mit FA eine Polysensibilisierung festgestellt (van Eeden et al. 2020). Dieselbe Beobachtung konnte mit einer Polysensibilisierungsrate von 94 % bei den Katzen mit FBD auch in der vorliegenden Studie gemacht werden. In vorangegangenen Studien beim Menschen schien eine Ko-Sensibilisierung häufig bei Milbenallergenen aufzutreten, was sich auch mit der vorliegenden Polysensibilisierung auf mehrere verschiedene Milbenarten deckt (Panzner et al. 2018). Insgesamt sollten alle



positiven IgE-Reaktionen immer in Hinblick auf die klinische Relevanz betrachtet werden (Moriello et al. 2007; Reiner 2011; Mueller 2019). Leider war es in der vorliegenden Studie nicht möglich, die Ergebnisse mit der Saisonalität und der Fütterung zu korrelieren, da die klinischen Symptome bei den meisten Katzen nicht länger als ein Jahr vorlagen und die Serumproben zudem retrospektiv analysiert wurden. Es konnte jedoch ein Vergleich zwischen verschiedenen Haltungsformen (Freigänger oder Wohnungskatze) in Hinblick auf die Allergenreaktionen (Innen- oder Außenallergene) durchgeführt werden. Hier ergaben sich interessanterweise keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Insgesamt ist bisher noch wenig geklärt, welche Allergene bei Katzen klinisch relevant sind. In Zukunft sollte geklärt werden, welche allergenspezifischen Kriterien, wie z.B. Saisonalität, Höhe der IgE-Reaktionen und Umweltbedingungen relevant erscheinen, um bei einer Desensibilisierung geeignete Allergene auszuwählen. In der Humanmedizin sind die am häufigsten nachgewiesenen Allergene Tierhaare, Tierschuppen und Hausstaubmilben (Milián & Díaz 2004; Holt & Thomas 2005). Bei Hunden und Pferden scheint *Dermatophagoides* spp., Hausstaubmilben, ebenfalls Überempfindlichkeitsreaktionen auszulösen (Nuttall et al. 2006; Lo Feudo et al. 2021). In der vorliegenden Studie wurden die häufigsten positiven Reaktionen auf *Dermatophagoides farinae* und *Dermatophagoides pteronyssinus*, also zwei Hausstaubmilben, beobachtet. In vorherigen Untersuchungen bei Katzen mit FBD waren ebenfalls Milbenallergene die Allergene mit den meisten positiven IgE-Reaktionen (Moriello et al. 2007; Buller et al. 2020; van Eeden et al. 2020). Interessant ist jedoch, dass in der vorliegenden Studie lediglich die Katzen mit MI signifikant mehr positive Reaktionen auf *Dermatophagoides farinae* hatten als gesunde Katzen oder Katzen mit FA oder CB. Da bei Betrachtung von IDT-Tests in einer anderen Studie signifikant mehr positive Reaktionen auf *Dermatophagoides farinae* festgestellt wurden als im IgE-Test (Moriello et al. 2007), ist es jedoch möglich, dass auch Katzen mit FA und CB häufigere Reaktionen mit anderen Messmethoden haben könnten. Hausstaubmilben stehen im Verdacht, als stabile, kleine Proteine mit proteolytischer Aktivität das Epithel besser durchdringen zu können und daher verstärkt allergieinduzierend zu sein (Kauffman et al. 2000; Gough et al. 2003). Dieser Sachverhalt würde erklären, warum sich die Häufigkeit von positiven Reaktionen hinsichtlich Innen- und Außenallergenen bei Freigängern und Wohnungskatzen nicht unterschied, obwohl

Hausstaubmilben in hohen Konzentrationen in der Umgebung von Wohnungskatzen vorkommen, was zu einem höheren Sensibilisierungsrisiko führt (Loft & Rosser 2010). Ein statistischer Fehler durch die geringe Patientenzahl ist natürlich möglich, wobei in einer vorangegangenen Studie dieselbe Beobachtung gemacht wurde (van Eeden et al. 2020). Die Reaktion auf z.B. Hundehaare und -schuppen wurde in der vorliegenden Studie nicht gemessen. Möglicherweise hätten diese Reaktionen ein höheres Ausmaß als die Reaktion auf Hausstaubmilben angenommen, da Tierhaare und -schuppen in der Humanmedizin am häufigsten zu einer IgE-Reaktion führen (Milián & Díaz 2004; Holt & Thomas 2005).

Hintergrund dieser Studien stellt das Bestreben dar, eine Behandlungsstrategie zu entwickeln, die über die symptomatische Therapie mittels Glucocorticoiden hinaus geht. Im Fokus stand hier bisher die Desensibilisierung als Therapiemöglichkeit. Bei der Desensibilisierung werden nach Allergeninjektion kompetitive IgG-Antikörper gebildet, die die Antigene vor der IgE-assoziierten Kopplung an die Mastzellen abfangen (TePas & Umetsu 2000; Murphy & Weaver 2018). Bisherige Studien beschäftigten sich mit der Desensibilisierung bei Katzen mit induziertem Asthma nach Inhalation mit Bermudagrass oder *Ascaris suum* und zeigten hier eine deutliche Besserung der Symptome (Reinero et al. 2006; Lee-Fowler et al. 2009). Anhand dieser Modelle lässt sich zwar gut die Atopie als Auslöser der FBD erforschen, aber andere Komponenten wie die Genetik, Epigenetik, Zusammensetzung des Mikrobioms, Haltungsveringung usw. können nicht berücksichtigt werden (Ying et al. 2001; Moffatt et al. 2007; Jackson et al. 2008; Hilty et al. 2010; Liu et al. 2013; Russell & Brightling 2017; Han et al. 2020; Vientós-Plotts et al. 2022). Dabei wird in der Humanmedizin diskutiert, dass die allergische Komponente bei Asthma überbewertet sein könnte und es sich eher um ein multifaktorielles Geschehen handelt (Pearce et al. 1999; Mims 2015). Ob und in welchem Ausmaß diese prädisponierenden Faktoren auch bei der Genese von CB und MI eine Rolle spielen, ist jedoch nicht geklärt.

In einer vorangegangenen Studie, bei der der Vergleich zwischen FA und CB im Vordergrund stand, konnte festgestellt werden, dass bei Katzen mit FA häufiger eine Eosinophilie im peripheren Blut vorlag als bei Katzen mit CB (Grotheer et al. 2020). Die Korrelation zwischen positiven IgE-Reaktionen und dem prozentualen Anteil an eosinophilen Granulozyten in der BALF war Gegenstand anderer Studien. Hier konnte kein statistischer Zusammenhang festgestellt werden (Buller et al.

2020; van Eeden et al. 2020). In der vorliegenden Studie konnte jedoch eine inverse Korrelation zwischen der Anzahl an eosinophilen Granulozyten im peripheren Blut und dem absolutem EA-Wert beobachtet werden. Dieses Phänomen wäre dadurch zu erklären, dass ein erhöhter IgE-Spiegel die Degranulation von Mastzellen erleichtert, was durch nachfolgende Chemotaxis zu einem Auswandern der eosinophilen Granulozyten aus dem peripheren Blut führen könnte.

Dies Studie weist aufgrund ihres retrospektiven Charakters einige Limitationen auf. So war nicht von allen Katzen ausreichend Serum für die IgE-Messung aller Allergene vorhanden. Daher musste das Serumpanel bei 8 Katzen mit FBD um Allergene reduziert werden, die bei anderen Probanden zu negativen Reaktionen führten. Die Saisonalität konnte bei vielen Katzen nicht evaluiert werden, da die Symptome bei den meisten Katzen nicht länger als ein Jahr bestanden. Wichtig für die Interpretation der Serum-IgE-Ergebnisse wären zusätzliche Informationen zum genaueren Umfeld der Katzen gewesen. Zudem wurde bei der Serumprobenentnahme die Saisonalität nicht beachtet, was wahrscheinlich zu einer Beeinflussung des Serum-IgE-Gehalt zu bestimmten Jahreszeiten führt (Nahm et al. 1998; Hatipoğlu et al. 2016; Louis et al. 2019). Die größte Limitation der Studie stellen die geringen Patientenzahlen dar. Zwar konnten mehr Patienten als in Vorgängerstudien eingeschlossen werden, aber durch die genaue Patientencharakterisierung mittels aufwendiger bildgebender Diagnostik, Narkose und BALF-Diagnostik bei jeder eingeschlossenen Katze war jedoch nur Serum von einer limitierten Patientenzahl vorhanden für die IgE-Diagnostik. Dafür konnte eine genaue Zytologie-basierte Gruppeneinteilung nach Entzündungstypen erfolgen und Allergene konnten zwischen den verschiedenen Patientengruppen verglichen werden.

Anhand der ersten Studie konnte bewiesen werden, dass viele Parameter der BWBP bei Katzen mit FBD und gesunden Katzen durch die Länge der Akklimatisierungszeit beeinflusst werden. Unbeeinflusst von der Gewöhnungsphase waren die Atemfrequenz, TV, Penh, Ti, Te, EEP und Tr. Diese Parameter können daher ohne Berücksichtigung der Akklimatisierungsdauer beurteilt werden. Vor allem die Parameter der pTBFVLP unterlagen jedoch signifikanten Veränderungen.

Die zweite Studie hat gezeigt, dass sich die Anzahl der positiven allergenspezifischen Serum-IgE-Reaktionen nach Blockierung der CCD zwischen

---

FA, CB, MI und gesunden Katzen nicht statistisch signifikant unterscheiden. Insgesamt sollte jedoch hervorgehoben werden, dass vor allem Reaktionen gegen Hausstaubmilben häufig vorlagen. Anhand dieser Befunde erscheint es wahrscheinlich, dass die FBD eher ein multifaktorielles als nur ein allergisches Geschehen ist. Dennoch wäre es wünschenswert, klinisch und anamnestisch standardisierte prospektive Studien an größeren FBD-Gruppen zu planen und vergleichend IDT durchzuführen. So könnten zukünftige Therapieoptionen genauer evaluiert werden.



## V. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit untersuchte in zwei Studien neue Diagnostikansätze bei Katzen mit chronisch-entzündlichen Bronchialerkrankungen (FBD). Die erste Studie beschäftigte sich mit der Evaluierung der Akklimatisierungszeit bei der Ganzkörperplethysmographie (BWBP), eine nicht-invasive Form der Lungenfunktionsdiagnostik, bei Katzen mit FBD in Hinblick auf die erhobenen Messparameter.

Es wurden 24 Katzen mit FBD und 8 gesunde Katzen in die Studie eingeschlossen. Für die prospektive Fall-Kontroll-Studie wurde für jede Katze ein 30-minütiger Datensatz einer BWBP-Messung erhoben. Die Daten wurden in drei 10-minütige Abschnitte unterteilt (Messperiode 0-10 = T1, Messperiode 10-20 = T2, Messperiode 20-30 = T3) und statistisch verglichen.

Bei Katzen mit FBD und gesunden Katzen unterschied sich das Minutenvolumen signifikant zwischen T1 und T2. Die Parameter Pause, PIF, PEF und PEF/EF50 variierten ebenfalls signifikant zwischen T1 und T3 bei Katzen mit FBD. Bei gesunden Katzen änderten sich der maximaler inspiratorischer Spitzenfluss (PIF), der maximaler expiratorischer Spitzenfluss (PEF) und ein Quotient aus maximalem expiratorischem Spitzenfluss und dem expiratorischen Fluss bei 50 % des ausgeatmeten Volumens (PEF/EF50) signifikant zwischen T1 und T2. Die verstärkte Pause wies in beiden Gruppen keine signifikante Änderung über die Zeit auf.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Länge der Akklimatisierungszeit in der Messkammer einen signifikanten Einfluss auf mehrere Parameter der BWBP hat. Besonders betroffen sind die sogenannten Schleifenindizes. Eine Standardisierung der Messprotokolle erscheint wichtig, um die Vergleichbarkeit von BWBP-Messungen bei Katzen zu gewährleisten.

Ziel der zweiten Studie war es, allergenspezifische Serum-IgE-Reaktionen bei Katzen mit unterschiedlicher Ausprägung der FBD (Felines Asthma (FA), chronische Bronchitis (CB), und gemischter Entzündungstyp (MI)) und bei gesunden Katzen zu untersuchen, um Hinweise auf eine allergische Ätiologie der FBD zu erhalten.

In die retrospektive Fall-Kontroll-Studie wurden 18 Katzen mit FA, 10 Katzen mit

CB, 6 Katzen mit MI und 14 gesunde Katzen inkludiert. Die Katzen mit FBD wurden anhand der zytologischen Untersuchung der Bronchoalveolarlavage-Flüssigkeit (BALF) in die jeweiligen Gruppen eingeteilt. Für die Studie wurde übriggebliebenes Serum von Patienten aus der Routinediagnostik verwendet. Aus dem Serum wurden IgE-Antikörper gegen 34 verschiedene Allergene, darunter Pilze, Kräuter, Gräser, Bäume, Milben und Insekten, getestet. Die IgE-Spiegel wurden mittels indirektem ELISA gemessen und in ELISA-Absorptionseinheiten angegeben. Die Ergebnisse wurden als negativ, intermediär und positiv und als absolute EA-Werte angegeben.

Positive Reaktionen auf Allergene hatten 17/18 Katzen mit EI, 8/10 mit CB, 6/6 mit MI, und 11/14 der gesunden Katzen. Beim Vergleich der positiven Reaktionen zwischen den Gruppen zeigten Katzen mit MI signifikant mehr positive Reaktionen auf Milbenallergene als gesunde Katzen. Die eosinophilen Granulozyten im peripheren Blut korrelierten signifikant mit der absoluten Menge an allergenspezifischem Serum-IgE.

Eine Sensibilisierung gegen Hausstaubmilben scheint bei Katzen mit MI stärker ausgeprägt zu sein. Eine Bildung von allergenspezifischen Serum-IgE-Antikörpern kann bei Katzen mit und ohne FBD beobachtet werden. Die Ergebnisse müssen daher immer unter Berücksichtigung der Umgebungsbedingungen, der klinischen Symptome und der Saisonalität bei den einzelnen Patienten betrachtet werden.

## VI. SUMMARY

The study investigated new diagnostic approaches in cats with bronchial diseases (FBD) in two investigations. The first study evaluated the influence of acclimatization time on parameters of barometric whole-body plethysmography (BWBP), a non-invasive form of lung function testing, in cats with FBD.

The study included 24 cats with FBD and 8 healthy cats. For the prospective case control study, a 30-minute data set of BWBP was collected for each cat. The data were divided into three 10-minute time periods (measurement period 0-10 = T1, measurement period 10-20 = T2, measurement period 20-30 = T3), and parameters were compared statistically.

Minute volume was significantly different between T1 and T2 in cats with FBD and healthy cats. Pause, peak inspiratory flow (PIF), peak expiratory flow (PEF), and a quotient of peak expiratory flow and expiratory flow at 50 % expired volume (PEF/EF50) also changed significantly between T1 and T3 in cats with FBD. In healthy cats, PIF, PEF, and PEF/EF50 changed significantly between T1 and T2. Enhanced pause did not change significantly over time in either group.

The results show that the duration of the acclimatization period in the measurement chamber has a significant influence on several parameters of BWBP. The so-called pseudo-tidal breathing flow-volume loop are particularly affected. Standardization of measurement protocols seems important to ensure comparability of BWBP measurements in cats.

The aim of the second study was to investigate allergen-specific serum IgE responses in cats with different forms of FBD (feline asthma (FA), chronic bronchitis (CB), and mixed inflammatory type (MI)), and in healthy cats to provide evidence for an allergic etiology of FBD.

The retrospective case control study included 18 cats with FA, 10 cats with CB, 6 cats with MI, and 14 healthy cats. Cats with FBD were divided into groups based on cytological examination of bronchoalveolar lavage fluid (BALF). Leftover serum from routine diagnostic testing of patients was used for the study. The serum was tested for IgE antibodies to 34 different allergens, including fungi, herbs, grasses, trees, molds and insects. IgE levels were measured by indirect ELISA and expressed in ELISA absorbance units (EA). The results were reported as negative,

intermediate, positive and absolute EA values.

Positive reactions to allergens were found in 17/18 cats with EI, 8/10 with CB, 6/6 with MI and 11/14 of the healthy cats. When comparing the positive reactions between groups, cats with MI showed significantly more positive reactions to dust mite allergens than healthy cats. Eosinophilic granulocytes in peripheral blood correlated significantly with the absolute amount of allergen-specific serum IgE.

Sensitization to house dust mites seems to be more pronounced in cats with MI. However, formation of allergen-specific serum IgE antibodies can be observed in cats with and without FBD. Therefore, the results must be considered in the context of the environment, clinical symptoms and seasonality of the individual patient.



## VII. LITERATURVERZEICHNIS

Allerton FJ, Leemans J, Tual C et al. (2013) Correlation of bronchoalveolar eosinophilic percentage with airway responsiveness in cats with chronic bronchial disease. *The Journal of small animal practice* 54, 258-264.

Altmann F (2016) Coping with cross-reactive carbohydrate determinants in allergy diagnosis. *Allergo Journal International* 25, 98-105.

Ansotegui IJ, Melioli G, Canonica GW et al. (2020) IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. *World Allergy Organization Journal* 13, 100080.

Balakrishnan A, Tong CW (2020) Clinical Application of Pulmonary Function Testing in Small Animals. *The Veterinary clinics of North America Small animal practice* 50, 273-294.

Bates J, Irvin C, Brusasco V et al. (2004) The use and misuse of Penh in animal models of lung disease. *American journal of respiratory cell and molecular biology* 31, 373-374.

Benz P, Zablotzki Y, Schulz B (2024a) Evaluation of Stress Scores of Healthy Adult Cats during Barometric Whole-Body Plethysmography and Its Correlation with Measurement Parameters. *Animals (Basel)* 14.

Benz P, Zablotzki Y, Schulz B (2024b) Influence of acclimatization time on parameters of barometric whole-body plethysmography in healthy adult cats. *PLoS One* 19, e0299252.

Buller MC, Johnson LR, Outerbridge CA et al. (2020) Serum immunoglobulin E responses to aeroallergens in cats with naturally occurring airway eosinophilia compared to unaffected control cats. *Journal of veterinary internal medicine* 34, 2671-2676.

Chang CH, Lee-Fowler TM, Declue AE et al. (2011) The impact of oral versus inhaled glucocorticoids on allergen specific IgE testing in experimentally asthmatic cats. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 144, 437-441.

Choy DF, Hart KM, Borthwick LA et al. (2015) TH2 and TH17 inflammatory pathways are reciprocally regulated in asthma. *Science translational medicine* 7, 301ra129-301ra129.

Criée C-P, Baur X, Berdel D et al. (2015) Leitlinie zur Spirometrie. *Pneumologie* 69, 147-164.

Criée C, Berdel D, Heise D et al. (2009) Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin; Empfehlungen zur Ganzkörperplethysmographie (Bodyplethysmographie). Bovenden-Lenglern: Dustri-Verlag, 2009. ISBN 3–87185–394–1, 13 978–3–87185–394–4.

Delgado C, Lee-Fowler TM, DeClue AE et al. (2010) Feline-specific serum total IgE quantitation in normal, asthmatic and parasitized cats. *Journal of feline medicine and surgery* 12, 991-994.

Di Stefano A, Caramori G, Gnemmi I et al. (2009) T helper type 17-related cytokine expression is increased in the bronchial mucosa of stable chronic obstructive pulmonary disease patients. *Clinical & Experimental Immunology* 157, 316-324.

Dijkstra E, Teske E, Szatmári V (2018) Respiratory rate of clinically healthy cats measured in veterinary consultation rooms. *The Veterinary Journal* 234, 96-101.

Dye JA, McKiernan BC, Rozanski EA et al. (1996) Bronchopulmonary disease in the cat: historical, physical, radiographic, clinicopathologic, and pulmonary functional evaluation of 24 affected and 15 healthy cats. *Journal of veterinary internal medicine* 10, 385-400.

Enhörning G, van Schaik S, Lundgren C et al. (1998) Whole-body plethysmography, does it measure tidal volume of small animals? *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 76, 945-951.

Galler A, Shibly S, Bilek A et al. (2013) Inhaled budesonide therapy in cats with naturally occurring chronic bronchial disease (feline asthma and chronic bronchitis). *The Journal of small animal practice* 54, 531-536.

Garcia-Guasch L, Caro-Vadillo A, Manubens-Grau J et al. (2015) Pulmonary function in obese vs non-obese cats. *Journal of feline medicine and surgery* 17, 494-499.

Garcia-Guasch L, Caro-Vadillo A, Manubens-Grau J et al. (2012) Evaluation of pulmonary function variables by using plethysmography in cats with respiratory disease associated to *Dirofilaria immitis*. *Veterinary parasitology* 187, 254-258.

Gareis H, Hörner-Schmid L, Zablotzki Y et al. (2022) Evaluation of barometric whole-body plethysmography for therapy monitoring in cats with feline lower airway disease. *PLoS One* 17, e0276927.

Gedon NKY, Boehm T, Klinger CJ et al. (2019) Agreement of serum allergen test results with unblocked and blocked IgE against cross-reactive carbohydrate determinants (CCD) and intradermal test results in atopic dogs. *Veterinary Dermatology* 30, 195-e161.

Gough L, Campbell E, Bayley D et al. (2003) Proteolytic activity of the house dust mite allergen Der p 1 enhances allergenicity in a mouse inhalation model. *Clinical & Experimental Allergy* 33, 1159-1163.

Grotheer M, Hirschberger J, Hartmann K et al. (2020) Comparison of signalment, clinical, laboratory and radiographic parameters in cats with feline asthma and chronic bronchitis. *Journal of feline medicine and surgery* 22, 649-655.

Hamelmann E, Schwarze J, Takeda K et al. (1997) Noninvasive measurement of airway responsiveness in allergic mice using barometric plethysmography. *American journal of respiratory and critical care medicine* 156, 766-775.

Han Y, Jia Q, Jahani PS et al. (2020) Genome-wide analysis highlights contribution of immune system pathways to the genetic architecture of asthma. *Nature Communications* 11, 1776.

Hartung BF, Mueller RS, Gauss J et al. (2023) Reactions to environmental allergens in cats with feline lower airway disease. *Frontiers in Veterinary Science* 10, 1267496.

Hatipoğlu U, Subramanian A, Campbell T et al. (2016) Intrasubject Variability in Total IgE Levels in Patients with Moderate to Severe Persistent Allergic Asthma Over 1 Year. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 4, 691-696.e691.

Hemmer W, Altmann F, Holzweber F et al. (2018) ImmunoCAP cellulose displays cross-reactive carbohydrate determinant (CCD) epitopes and can cause false-positive test results in patients with high anti-CCD IgE antibody levels. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 141, 372-381.e373.

Hilty M, Burke C, Pedro H et al. (2010) Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS One* 5, e8578.

Hirt RA, Dederichs D, Boehler A et al. (2003) Relationship of age, sex, body weight, and hematologic and respiratory variables with airway reactivity in adult cats. *American journal of veterinary research* 64, 26-31.

Hoffman AM, Dhupa N, Cimetti L (1999) Airway reactivity measured by barometric whole-body plethysmography in healthy cats. *American journal of veterinary research* 60, 1487-1492.



Holt PG, Thomas WR (2005) Sensitization to airborne environmental allergens: unresolved issues. *Nature Immunology* 6, 957-960.

Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD et al. (2008) Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *American journal of respiratory and critical care medicine* 178, 667-672.

Jennings DB, Szlyk PC (1985) Ventilation and respiratory pattern and timing in resting awake cats. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 63, 148-154.

Kaneko M, Swanson MC, Gleich GJ et al. (1995) Allergen-specific IgG1 and IgG3 through Fc gamma RII induce eosinophil degranulation. *The Journal of Clinical Investigation* 95, 2813-2821.

Kauffman HF, Tomee JF, van de Riet MA et al. (2000) Protease-dependent activation of epithelial cells by fungal allergens leads to morphologic changes and cytokine production. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 105, 1185-1193.

Kirschvink N (2008) Barometric whole body plethysmography and enhanced pause (PENH): how relevant are they? *The Veterinary Journal* 176, 125-126.

Kirschvink N, Leemans J, Delvaux F et al. (2007a) Functional, inflammatory and morphological characterisation of a cat model of allergic airway inflammation. *The Veterinary Journal* 174, 541-553.

Kirschvink N, Leemans J, Delvaux F et al. (2007b) Non-invasive assessment of airway responsiveness in healthy and allergen-sensitised cats by use of barometric whole body plethysmography. *The Veterinary Journal* 173, 343-352.

Kirschvink N, Leemans J, Delvaux F et al. (2006) 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. *The Veterinary Journal* 172, 446-454.

Lee-Fowler TM, Cohn LA, DeClue AE et al. (2009) Evaluation of subcutaneous versus mucosal (intranasal) allergen-specific rush immunotherapy in experimental feline asthma. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 129, 49-56.

Lee EA, Johnson LR, Johnson EG et al. (2020a) Clinical features and radiographic findings in cats with eosinophilic, neutrophilic, and mixed airway inflammation (2011-2018). *Journal of veterinary internal medicine* 34, 1291-1299.

Lee KW, McKinney BH, Blankenship KD et al. (2020b) Detection and Inhibition of IgE for cross-reactive carbohydrate determinants evident in an enzyme-linked immunosorbent assay for detection of allergen-specific IgE in the sera of dogs and cats. *Veterinary Dermatology* 31, 439-e116.

Lim R, Zavou MJ, Milton PL et al. (2014) Measuring respiratory function in mice using unrestrained whole-body plethysmography. *Journal of Visualized Experiments*, e51755.

Lin CH, Lee JJ, Liu CH (2014) Functional assessment of expiratory flow pattern in feline lower airway disease. *Journal of feline medicine and surgery* 16, 616-622.

Lin CH, Wu HD, Lee JJ et al. (2015) Functional phenotype and its correlation with therapeutic response and inflammatory type of bronchoalveolar lavage fluid in feline lower airway disease. *Journal of veterinary internal medicine* 29, 88-96.

Lin CH, Wu HD, Lo PY et al. (2016) Simultaneous visual inspection for barometric whole-body plethysmography waveforms during pulmonary function testing in client-owned cats. *Journal of feline medicine and surgery* 18, 761-767.

Liu J, Zhang L, Winterroth LC et al. (2013) Epigenetically mediated pathogenic effects of phenanthrene on regulatory T cells. *Journal of Toxicology* 2013, 967029.

Lo Feudo CM, Stucchi L, Alberti E et al. (2021) Intradermal Testing Results in Horses Affected by Mild-Moderate and Severe Equine Asthma. *Animals (Basel)* 11.

Loewenstein C, Mueller RS (2009) A review of allergen-specific immunotherapy in human and veterinary medicine. *Veterinary Dermatology* 20, 84-98.

Loft KE, Rosser EJ, Jr. (2010) Group 1 and 2 Dermatophagoides house dust mite allergens in the microenvironment of cats. *Veterinary Dermatology* 21, 152-158.

Lomask M (2006) Further exploration of the Penh parameter. *Experimental and toxicologic pathology : official journal of the Gesellschaft fur Toxikologische Pathologie* 57 Suppl 2, 13-20.

Louis R, Pilette C, Michel O et al. (2019) Variability in total serum IgE over 1 year in severe asthmatics. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 15, 20.

Mari A, Iacovacci P, Afferni C et al. (1999) Specific IgE to cross-reactive carbohydrate determinants strongly affect the in vitro diagnosis of allergic diseases. *Journal of allergy and clinical immunology* 103, 1005-1011.

McKiernan BC, Johnson LR (1992) Clinical pulmonary function testing in dogs and cats. *The Veterinary clinics of North America Small animal practice* 22, 1087-1099.

Milián E, Díaz AM (2004) Allergy to house dust mites and asthma. *Puerto Rico Health Sciences Journal* 23, 47-57.

Mims JW (2015) Asthma: definitions and pathophysiology. *International Forum of Allergy & Rhinology* 5 Suppl 1, S2-6.

Moffatt MF, Kabesch M, Liang L et al. (2007) Genetic variants regulating ORMDL3 expression contribute to the risk of childhood asthma. *Nature* 448, 470-473.

Moriello KA, Stepien RL, Henik RA et al. (2007) Pilot study: prevalence of positive aeroallergen reactions in 10 cats with small-airway disease without concurrent skin disease. *Veterinary Dermatology* 18, 94-100.

Moskvina TV (2018) Current knowledge about *Aelurostrongylus abstrusus* biology and diagnostic. *Annals of Parasitology* 64, 3-11.

Mueller RS (2019) Update on Allergen Immunotherapy. *The Veterinary clinics of North America Small animal practice* 49, 1-7.

Murphy K, Weaver C (2018) *Janeway Immunologie*. Springer-Verlag.

Nahm DH, Park HS, Kim CW et al. (1998) Seasonal variation of IgG subclass antibodies to house dust mite in sera from mite-sensitive asthmatic patients. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 80, 411-415.

Norris Reinero CR, Decile KC, Berghaus RD et al. (2004) An experimental model of allergic asthma in cats sensitized to house dust mite or bermuda grass allergen. *International archives of allergy and immunology* 135, 117-131.

Nuttall TJ, Hill PB, Besignor E et al. (2006) House dust and forage mite allergens and their role in human and canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology* 17, 223-235.

Padrid P (1996) Animal models of Asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine* 96, 211-233.



Padrid P, Snook S, Finucane T et al. (1995) Persistent airway hyperresponsiveness and histologic alterations after chronic antigen challenge in cats. *American journal of respiratory and critical care medicine* 151, 184-193.

Panzner P, Vachová M, Vlas T et al. (2018) Cross-sectional study on sensitization to mite and cockroach allergen components in allergy patients in the Central European region. *Clinical and Translational Allergy* 8, 19.

Pearce N, Pekkanen J, Beasley R (1999) How much asthma is really attributable to atopy? *Thorax* 54, 268-272.

Peebles RS, Jr., Liu MC, Adkinson NF, Jr. et al. (1998) Ragweed-specific antibodies in bronchoalveolar lavage fluids and serum before and after segmental lung challenge: IgE and IgA associated with eosinophil degranulation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 101, 265-273.

Plant JD, Neradelik MB, Polissar NL et al. (2014) Agreement between allergen-specific IgE assays and ensuing immunotherapy recommendations from four commercial laboratories in the USA. *Veterinary Dermatology* 25, 15-e16.

Quimby JM, Smith ML, Lunn KF (2011) Evaluation of the effects of hospital visit stress on physiologic parameters in the cat. *Journal of Feline Medicine & Surgery* 13, 733-737.

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

Reinero CR, Byerly JR, Berghaus RD et al. (2006) Rush immunotherapy in an experimental model of feline allergic asthma. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 110, 141-153.

Reinero CR, Decile KC, Byerly JR et al. (2005) Effects of drug treatment on inflammation and hyperreactivity of airways and on immune variables in cats with experimentally induced asthma. *American journal of veterinary research* 66, 1121-1127.

Richter P, Stursberg U, Pfeiffer I et al. (2023) Intradermal testing and serum allergen-specific IgE-testing in cats with naturally occurring feline bronchial disease. *Tierärztliche Praxis Ausgabe K: Kleintiere / Heimtiere* 51, 403-410.

Rozanski EA, Hoffman AM (1999) Pulmonary function testing in small animals. *Clinical techniques in small animal practice* 14, 237-241.

Russell RJ, Brightling C (2017) Pathogenesis of asthma: implications for precision medicine. *Clinical Science* 131, 1723-1735.

TePas EC, Umetsu DT (2000) Immunotherapy of asthma and allergic diseases. *Current Opinion in Pediatrics* 12, 574-578.

Tepper JS, Costa DL (2015) Methods, measurements, and interpretation of animal lung function in health and disease. In: *Comparative biology of the normal lung*. Elsevier. pp. 305-351.

van Eeden ME, Vientos-Plotts AI, Cohn LA et al. (2020) Serum allergen-specific IgE reactivity: is there an association with clinical severity and airway eosinophilia in asthmatic cats? *Journal of feline medicine and surgery*, 1098612x20907178.

Vientós-Plotts AI, Ericsson AC, McAdams ZL et al. (2022) Respiratory dysbiosis in cats with spontaneous allergic asthma. *Frontiers in Veterinary Science* 9, 930385.

Wojtalewicz N, Kabrodt K, Goseberg S et al. (2018) Evaluation of the manufacturer-dependent differences in specific immunoglobulin E results for indoor allergens. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 121, 490-495.

Ybarra WL, Johnson LR, Drazenovich TL et al. (2012) Interpretation of multisegment bronchoalveolar lavage in cats (1/2001-1/2011). *Journal of veterinary internal medicine* 26, 1281-1287.

Ying S, Humbert M, Meng Q et al. (2001) Local expression of epsilon germline gene transcripts and RNA for the epsilon heavy chain of IgE in the bronchial mucosa in atopic and nonatopic asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 107, 686-692.

## VIII. DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Dr. Bianka Schulz. Liebe Bianka, vielen lieben Dank, dass du mich durch die Höhen und Tiefen dieser Doktorarbeit begleitet hast. Ich bin unglaublich dankbar für deine unablässige Art, mit der du immer wieder einen Lösungsansatz gefunden hast. Herzlichen Dank, dass du mir mit deinen unermüdlichen Korrekturen immer zur Seite standest.

Ich bedanke mich bei Dr. Jelena Palic für die zytologische Auswertung der BALF-Proben in beiden Studien, Hannah Gareis für die gegenseitige fachliche Unterstützung und Dr. Ralf Müller für die maßgebliche Partizipation an der Serum-IgE-Studie. Außerdem möchte ich mich bei ArtuVet bedanken, die uns die Serum-IgE-Messungen kostenlos ermöglicht haben.

Von ganzem Herzen danke ich meinen Eltern, die mich mit ihrer bedingungslosen Liebe auf alle Belange meines weiteren Lebens vorbereitet und mir das Studium der Tiermedizin ermöglicht haben. Danke, dass euer Glauben an mich unerschütterlich ist und ihr mir immer zur Seite steht. Ich möchte mich auch bei meinem Bruder und meiner Schwester bedanken. Danke an meinen Mann Stefan für seine unendliche Geduld, Verständnis und sein großes Talent meinen Ehrgeiz zu wecken.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei Balou bedanken, der mir die Innere Medizin überhaupt erst so nahegebracht hat und mich während des größten Teils dieser Doktorarbeit begleitet hat.