



Aus der I. Medizinischen Universitätsklinik für Einhufer und Kleintiere der Veterinärmedizinischen Universität Wien

## Felines Asthma bronchiale - Überblick und neue Erkenntnisse

R. A. HIRT

eingelangt am 2.7.2002  
angenommen am 21.3.2003

**Schlüsselwörter:** Katze, Bronchialasthma, Übersicht, neue Therapieformen.

**Keywords:** cat, bronchial asthma, review, new therapeutics.

### Zusammenfassung

Felines Asthma ist eine weitgehend mit dem entsprechenden Syndrom beim Menschen vergleichbare idiopathische, spontan auftretende und chronische Erkrankung der unteren Atemwege, die mit Husten, giemenden Atemgeräuschen und anfallsartiger, durch Bronchokonstriktion ausgelöster Schweratmigkeit sowie einer unspezifischen Atemwegshyperreaktivität einhergeht. Die Diagnosestellung erfolgt anhand des klinischen Bildes, entsprechender radiologischer Veränderungen und des Nachweises einer von eosinophilen Granulozyten dominierten Zellpopulation in der bronchoalveolären Lavage (BAL), sowie durch Ausschluß anderer Krankheiten mit ähnlicher Symptomatik. Durch Einführung der barometrischen Ganzkörperplethysmographie (BWBP) ist es in jüngster Zeit möglich geworden, die mit Asthma assoziierte Bronchokonstriktion und daraus resultierende Behinderung des Atemstromes an der nicht narkotisierten, frei beweglichen Katze zu erkennen und auch zu quantifizieren. Insbesondere am Patienten mit akuter Dyspnoe erlaubt diese Methode eine rasche und streßarme Differenzierung zwischen Bronchokonstriktion und anderen Ursachen für akute Atemnot (wie kardiale Insuffizienz, Liquidothorax). Darüber hinaus kann auch die Reaktion auf eingeleitete Therapiemaßnahmen ohne zusätzlichen Streß für den Patienten näher charakterisiert werden. Die Ähnlichkeit der Krankheit mit humanem Asthma erlaubt es zumindest teilweise, in der Therapie beim Menschen etablierte neue Behandlungsmethoden mit geringeren Nebenwirkungen auch auf Katzen zu extrapolieren. In der vorliegenden Arbeit werden Übereinstimmungen und Unterschiede von humanem und feline Asthma in Hinblick auf Entstehung, Pathomechanismen, Diagnose und therapeutische Optionen dargestellt.

### Summary

#### Feline asthma - a review and new insights

Feline asthma is a chronic idiopathic, spontaneously occurring disease of the lower airways with great similarities to its human equivalent. It is characterized by chronic coughing, wheezing, intermittent respiratory distress due to bronchoconstriction and airway hyperreactivity to various stimuli. The disease is diagnosed by history, clinical signs, radiographic changes, the presence of eosinophilia in bronchoalveolar lavage fluid (BAL) and exclusion of other diseases causing similar clinical signs. The introduction of barometric whole body plethysmography (BWBP) as a diagnostic tool in cats permits diagnosis and quantification of asthma associated bronchoconstriction impeding normal airflow. In the acutely dyspneic patient, it facilitates the differentiation between bronchoconstriction and other causes of respiratory distress (e.g. cardiac failure, pleural effusion). Furthermore, the effects of therapy can be directly monitored without additional distress to the patient. The similarity to human asthma may, in part, justify extrapolation of new therapeutic options with less side effects than conventional therapy. The purpose of this paper is to elucidate parallels and differences between human and feline asthma with regard to the pathogenesis, pathophysiology, diagnosis and treatment.

Abkürzungen: AHR = Atemwegshyperreaktivität; BAL = Bronchoalveoläre Lavage; BWBP = Barometric Whole Body Plethysmography; c-AMP = cyclic Adenosine Monophosphate; COPD = chronisch obstruktive Bronchitis; EAR = Early Asthmatic Response; IgE = Immunglobulin E; IL = Interleukin; FLUTD = Feline lower urinary tract disease; f = Atemfrequenz; LAR = Late Asthmatic Response; LTC<sub>4</sub> = Cysteinyl-Leukotrien C<sub>4</sub>; NANC = Non-adrenergic noncholinergic Nervous System; PAF = Platelet Activating Factor; PEF = peak expiratory flow; PENH = enhanced pause; PIF = peak inspiratory flow; RANTES = regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted; RAST = Radio Allergo Sorbent Test; RT = Relaxationszeit; TBARS = Thiobarbituric Acid Reactive Substances; Te = expiratorische Zeit; Ti = inspiratorische Zeit; Vt = Atemzugvolumen

### Einleitung

Asthma bronchiale ist ein beim Menschen seit langem bekanntes komplexes ökogenetisches Syndrom, bei dem das Zusammentreffen einer genetischen Disposition für Hypersensitivität mit entsprechenden Umweltfaktoren zu einer chronischen entzündlichen Erkrankung der unteren Atemwege mit rezidivierender Bronchokonstriktion führt

(HOLGATE, 1999), die sich klinisch in chronischem Husten, giemenden Atemgeräuschen, Leistungsintoleranz und oft anfallsartiger Dyspnoe manifestiert (McFADDEN, 1989). Die zu beobachtenden Symptome sind die Folge einer unteren Atemwegsobstruktion, die durch Bronchialwandödem, Hypersekretion und reversible Bronchokonstriktion bedingt ist (WEST, 1987). Weitere Charakteristika der Erkrankung sind eine entzündliche Infiltration der zentralen und peripheren Atemwege mit vorwiegend eosino-

philen Granulozyten und eine Überreaktion der Atemwege auf unspezifische Stimuli (unspezifische Atemweghyperreaktivität, AHR), die sich als Konstriktion der glatten Bronchialmuskulatur manifestiert (KLEINE-TEBBE u. KUNKEL, 1998). Hierbei spielen komplexe Wechselwirkungen zwischen dem Immunsystem und dem Nervensystem eine wichtige Rolle. Als häufigste Ursache ist eine durch Allergeninhalation ausgelöste IgE-vermittelte Typ-1-Hypersensitivitätsreaktion nach vorangegangener Sensibilisierung mit asaisonalen (z.B. Hausstaubmilben) oder saisonalen (z.B. Pollen) Allergenen verantwortlich. Rund 90% der humanen Asthmapatienten unter 30 Jahren sind von allergischem Asthma betroffen (SPORIC et al., 1995). Darüber hinaus wird ein asthmaartiges Syndrom mit Bronchokonstriktion beispielsweise in Zusammenhang mit Anstrengung, Inhalation kalter Luft oder Einnahme bestimmter Nichtsteroidaler Antiphlogistika („exercise-induced asthma, cold-induced asthma, aspirin induced asthma“) beobachtet (GIESBRECHT u. YOUNES, 1995; McNEILL et al., 1966; MILLER, 1967; O'HOLLAREN, 2001). Ein sowohl im klinischen Bild, als auch in den pathchistologischen Veränderungen der Atemwege (Bronchialwandödem, Epithelerosionen, Hypertrophie und -plasie der Becherzellen und Schleimdrüsen, Hypertrophie der Bronchialmuskulatur) vergleichbares Syndrom existiert bei der Katze: erstmals wurde dieses Syndrom bereits 1908 von HILL erkannt und beschrieben. Auch bei der Katze wird eine Allergen-induzierte Hypersensitivitätsreaktion als verantwortlicher Mechanismus angenommen (CORCORAN et al., 1995; MOSES u. SPAULDING, 1985). Während jedoch zum humanen Asthma detaillierte Untersuchungen zu Entstehung und Pathophysiologie vorliegen, wurden erst in den letzten Jahren Anstrengungen unternommen, felines Asthma in Hinblick auf Parallelen und Unterschiede zum Menschen näher zu charakterisieren.

## Pathogenese, Pathophysiologie

Asthma ist ein komplexes Geschehen; als Grundlage wird eine genetische Disposition angesehen (COOKSON, 1999; PRESCOTT et al., 1998), die den Organismus auf von gesunden Individuen tolerierte Antigene mit einer Hypersensitivitätsreaktion (in der Regel vom Typ I) reagieren läßt. Familienstudien und Geschwisterpaaranalysen erbrachten Polymorphismen auf Genloci im Bereich des IL-4-Genclusters (MARSH et al., 1994). IL-4 wird als Leitzytokin der Th2-Immunreaktion und somit einer allergischen Reaktion angesehen; folgerichtig stellen diese Beobachtungen den Zusammenhang zwischen Genpolymorphismen und einem allergischen Phänotyp her. Weiterhin wurde eine Assoziation zwischen dem IL-4-Gencluster und der allergisches Asthma charakterisierenden bronchialen Hyperreaktivität gefunden (POSTMA et al., 1995). Voraussetzung für die klinische Manifestation der Krankheit ist der Kontakt mit entsprechenden Umweltfaktoren. Beim Erstkontakt erfolgen eine Sensibilisierung und die Ausbildung eines immunologischen Gedächtnisses (Memory). Inhalieretes Antigen wird von dendritischen Zellen in den Atemwegen aufgenommen und von diesen in die tributären Lymphknoten transportiert, wo unter dem Einfluß verschiedener Zytokine die Antigenpräsentation des aufbereiteten Antigens an B- und T-Lymphozyten erfolgt (BUSSE u. LEMANSKE, 2001). Das Ergebnis ist die

selektive Stimulation allergenspezifischer Lymphozyten und die Reifung von B-Zellen zu Immunglobulin produzierenden Plasmazellen (RENZ, 1998). Ein Immunglobulin (Ig)-isotyp-„switch“ führt zur Bildung allergenspezifischer IgE, die nach Freisetzung an hochaffine IgE-Rezeptoren auf Mastzellen gebunden werden (LORENZ u. RADBRUCH, 1998). Neuerlicher Allergenkontakt und -bindung an Mastzell-fixierte IgE mit folgender Mastzelldegranulation und Mediatorfreisetzung im sensibilisierten Organismus lösen eine exzessive Entzündungsreaktion und Bronchokonstriktion aus. Durch wiederholte Einwirkung der verursachenden Stimuli geht die Krankheit in ein chronisches Stadium über (BAUR, 1998).

Die peripheren Atemwege reagieren mit epithelialen Veränderungen wie Hypertrophie, Metaplasie, Epithel-desquamation, Erosion und Ulzeration. Auch die epithelialen Becherzellen und submukösen Drüsen erfahren hyperplastische und hypertrophe Alteration; daraus resultiert eine exzessive Schleimproduktion. Neben einer Infiltration der Mukosa und Submukosa mit Entzündungszellen (vorwiegend eosinophilen Granulozyten) kommt es auch zu einem Bronchialwandödem. Die glatte Muskulatur der Bronchialwand hypertrophiert und weist eine hyperkontraktile Tendenz auf. Dies fordert die Bronchokonstriktion. Die angeführten Veränderungen tragen letztlich zu einer Einengung des Atemwegslumens bei. Die Reduktion des luftleitenden Querschnittes führt zu einer Verminderung des Atemluftstromes („flow“) insbesondere in der Expirationsphase und somit zu einer Verlängerung und Forcierung des Expiriums. Der damit verbundene intrathorakale Druckanstieg bewirkt einen zusätzlichen Atemwegskollaps. Nach dem Gesetz von Poiseuille führt dabei unter Bedingungen laminaren Flusses eine Verminderung des Atemwegsdurchmessers um 50% zu einer 16-fachen Reduktion des Atemflusses (CUNNINGHAM, 1997; PADRID, 2000a). Dadurch wird verständlich, daß bereits geringfügige Änderungen der Atemwegslumina, beispielsweise durch Bronchokonstriktion oder Ansammlung von Sekret, enorme Auswirkungen auf die Ventilation haben. Insbesondere unter Belastung kann dem erhöhten Bedarf an Ventilation nicht entsprochen werden. Weiterhin trägt eine Verschiebung im Verhältnis von laminarem in Richtung turbulenten Atemstromes zur Problematik bei. Dieses Verhältnis wird neben anderen Faktoren von Atemwegskaliber und -oberfläche beeinflusst (LEFF u. SCHUMAKER, 1993).

Während Asthma bronchiale in der Vergangenheit primär als funktionelle Obstruktion der Atemwege durch reversible Bronchokonstriktion gesehen wurde und therapeutische Maßnahmen vorwiegend auf Bronchodilatation abzielten, konnte beim Menschen gezeigt werden, daß auch bei mildem Asthma eine ausgeprägte entzündliche Infiltration der Atemwege besteht und dieser chronische Entzündungsprozeß in symptomfreien Phasen aufrechterhalten bleibt (HALEY et al., 1998; KRAFT et al., 1996; VIGNOLA et al., 1998). Dies hat zu einem Umdenken bezüglich therapeutischer Ansätze und Implementierung kontinuierlicher antiinflammatorischer Therapie vor allem bei moderatem und schwerem Krankheitsbild geführt. Dazu haben Bedenken bezüglich eines erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos unter Monotherapie mit Bronchodilatoren wesentlich beigetragen (NELSON et al., 1991; SEARS et al., 1990; SPITZER et al., 1992).

Obwohl bei Katzen mit Asthma noch nicht nachgewiesen, können vergleichbare Verhältnisse auch auf diese Spezies extrapoliert werden. Das Vorliegen einer eosinophilen Infiltration der Atemwege bei Mensch und Katze unterstützt jedenfalls diese Annahme (MOISE u. DIETZE, 1989; PADRID, 2000a). Diese eosinophile Entzündung wird allgemein als wesentlicher Teil einer Hypersensitivitätsreaktion auf inhalative Allergene in sensibilisierten Individuen gesehen. Beim Menschen lassen sich nach inhalativer Challenge eine Frühreaktion (early asthmatic response, EAR, innerhalb weniger Minuten - 1 Std) und eine Spätreaktion (late asthmatic response, LAR, 3-24 Std) unterscheiden. Nicht immer sind beide Phasen gleich deutlich ausgeprägt (O'BYRNE et al., 1987). Erstere entsteht durch Allergenbindung an Mastzell-ständige allergenspezifische IgE und anschließende Mastzelldegranulation mit Freisetzung von Entzündungsmediatoren wie Histamin und Serotonin. Als Reaktion kommt es zu Bronchokonstriktion, Permeabilitätssteigerung und Bronchialwandödem. Die Spätphase wird durch Generation von weiteren Entzündungsmediatoren wie Cysteinyl-Leukotrienen (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>), Prostaglandinen und Thromboxan, Chemokinen (chemotaktisch wirkenden Zytokinen), Plättchenaktivierendem Faktor (PAF), RANTES (regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted), Eotaxin, und anschließenden Einstrom von Entzündungszellen geprägt. Zentrale Bedeutung kommt dabei der Interaktion zwischen Lymphozyten, Mastzellen und Eosinophilen zu (BUECHNER-MAXWELL, 2001; ROMAGNANI, 2000).

Dem allergischen Prozeß liegen eine Imbalance zwischen Th1- und Th2-Zellreaktion, eine Polarisierung zum Th2-Phänotyp und ein Th2-dominiertes Zytokin-Muster zugrunde. Th2-Zellen sind eine von MOSMANN et al. (1986) in einem murinen Modell erstmals beschriebene T-Lymphozytensubpopulation der durch CD4+ Oberflächenmarker charakterisierten Helfer-Zellreihe. Von Mastzellen sezernierte Zytokine stimulieren die Reifung und differenzierter Th0-Zellen zum Th2-Phänotyp. Das Zytokinmuster einer Th2-Reaktion umfaßt unter anderem die Zytokine Interleukin (IL)-4, IL-5, IL-9 und IL-13. In diesem Zytokinmilieu werden unter anderem Eosinophilenrekrutierung, -aktivierung und -lebensdauer begünstigt. Eine ausführliche Übersicht über beteiligte Entzündungszellen, Mediatoren, ihr Zusammenspiel und die Rolle der glatten Atemwegsmuskulatur bietet eine Arbeit von McKAY und SHARMA (2002).

Aktivierte Eosinophile setzen ihrerseits eine Reihe von präformierten und neu synthetisierten Substanzen frei, die zu weiterer Epithelschädigung und Perpetuierung der Entzündung Anlaß geben (REED, 1994). Als Folge stellen sich erneut erhöhte Permeabilität, Bronchialwandödem, Hypersekretion und Hyperreaktivität der Bronchialmuskulatur ein (GLEICH, 2000; YOUNG, 1999); ein Circulus vitiosus hat sich entwickelt. Zusätzlich zur Wirkung bronchokonstriktorischer Mediatoren (Serotonin, Cysteinyl-Leukotriene, Thromboxan) kann eine Reizung sensorischer Nervenfasern zu reflektorischer Bronchokonstriktion führen (KLEINE-TEBBE u. KUNKEL, 1998). Das Konzept der neuroimmunologischen Entzündung beruht auf komplexen Interaktionen zwischen Immunsystem und Nervensystem. Zytokine und Mediatoren aus immunkompetenten Zellen wirken auf sensorische Nervenfasern in den Atemwegen. Andererseits lösen solcherart aktivierte Nervenzellen rezeptor-

spezifische Effekte an Immunzellen aus. Dabei spielen Neuropeptide des nichtadrenergen-nichtcholinergen Nervensystems (NANC) wie Substanz P und Neurokinin A eine besondere Rolle (JOOS et al., 2000).

An der Entstehung der angeführten Veränderungen beim Krankheitsgeschehen des Menschen ist auch die Generation „reaktiver Sauerstoffspezies“ beteiligt (TEKIN et al., 2000), die ihrerseits von in Eosinophilen vorliegenden Enzymen getriggert wird. Reaktive Sauerstoffspezies (Radikale) bewirken Lipidperoxidation an Zellmembranen und nachhaltige Zellschädigung (DWORKSKI, 2000; MORCILLO et al., 1999; RAHMAN et al., 1996; VURAL u. UZUN, 2000). In einer experimentellen Studie an Katzen konnten KATSUMATA et al. (1990) zeigen, daß die Generation von Sauerstoffradikalen nach Inhalation von Xanthin und Xanthinoxidase zu Bronchokonstriktion und Atemwegshyperreaktivität führt. Kürzlich konnten im Plasma von Katzen mit neu diagnostiziertem spontanem Asthma im Vergleich zu gesunden Tieren signifikant erhöhte Lipidperoxidationsprodukte (TBARS) nachgewiesen werden (HIRT et al., 2002). Weitere Untersuchungen in Hinblick auf den Effekt antiinflammatorischer Therapie auf die Bildung von Lipidperoxidationsprodukten und Beeinflussung des Oxidantien/Antioxidantienstatus werden derzeit von letztgenannten Autoren durchgeführt.

Ein wesentlich am Asthma des Menschen beteiligter Entzündungsmediator ist Histamin (CASTERLINE u. EVANS, 1977), das präformiert in Mastzellgranula vorliegt und durch Degranulation freigesetzt wird. Histamin führt zu Permeabilitätssteigerung und Bronchokonstriktion. Die bronchokonstriktorisches Rolle von Histamin bei feline Asthma ist weniger eindeutig. In vitro- und in vivo-Studien haben gezeigt, daß Histamin in den Bronchien nur schwach und inkonstant bronchokonstriktorisches wirkt, während es auf die Trachea bei Katzen eine dilatierende oder keine Wirkung hat (AUSTIN u. HUMPHREY, 1963; DYE et al., 1996; LULICH et al., 1976). Als Erklärung werden mögliche kompetitive Wirkungen von Histamin angeführt. Während Histamin über Reizung der zentralen Atemwege und vagale Reflexe oder durch Stimulation von H<sub>1</sub>-Rezeptoren in zentralen und peripheren Atemwegen zu Bronchokonstriktion führt, kann es im Nebennierenmark zu Adrenalinfreisetzung und  $\beta_2$ -rezeptormediierter Bronchodilatation Anlaß geben (BLABER u. FRYER, 1985; COLEBATCH et al., 1966; NAGAO et al., 1971).

Im Gegensatz dazu scheint der ebenfalls präformiert in Mastzellgranula vorliegende Mediator 5-Hydroxy-Tryptamin (Serotonin) bei Katzen eine wichtige Rolle als Bronchokonstriktor zu spielen. PADRID et al. (1995a) fanden bei in vitro-Studien an isolierten Tracheal- und Bronchialmuskelstreifen von sensibilisierten und chronisch allergenprovozierten Katzen, daß der Serotonin-Rezeptorantagonist Cyproheptadin die allergeninduzierte Muskelkonstriktion unterbinden konnte. Darüber hinaus wurde eine deutliche Serotoninproduktion im Perfusat nachgewiesen. Diese Beobachtungen unterstützen anekdotische Berichte über therapeutische Erfolge von Cyproheptadin bei Katzen mit Asthma. Randomisierte Studien, die eine Wirksamkeit in vivo belegen, stehen allerdings noch aus.

Unbestritten ist die Rolle von Cysteinyl-Leukotrienen (LT) an der Beteiligung des entzündlichen Geschehens und der Bronchokonstriktion beim an Asthma leidenden Menschen (DRAZEN u. AUSTEN, 1987). Dies führte zur

Aufnahme von die Leukotriensynthese hemmenden 5-Lipoxygenase-Inhibitoren (Zileuton, Ziflo<sup>®</sup>) und Leukotrien-Rezeptorantagonisten (Montelukast, Singulair<sup>®</sup>; Zafirlukast, Accolate<sup>®</sup>) in das therapeutische Armentarium bei humanem Asthma. Auch beim Hund konnte gezeigt werden, daß LT bronchokonstringierend wirken (HIRSHMAN et al., 1983) und daß Leukotriensynthesehemmer und -rezeptorantagonisten zu einer deutlichen Verminderung der Reaktion auf Allergenchallenge bei sensibilisierten Hunden führen (BECKER et al., 1995; HIRT u. ZEMANN, 2001). Bei der Katze ist die Bedeutung von Leukotrienen am Krankheitsgeschehen weniger klar. In einem Katzenmodell konnte zwar nach chronischer Allergenchallenge ein 2-3facher Anstieg des LT-Metaboliten LTE<sub>4</sub> im Harn nachgewiesen werden (PADRID, 2000a), in vitro wurde aber durch einen selektiven 5-Lipoxygenasehemmer keine Reduktion der Konstriktion von isolierten Tracheal- und Bronchialmuskelstreifen erzielt (PADRID et al., 1995a). MELLEMA et al. (1999) fanden hingegen auch keinen Unterschied im LTE<sub>4</sub>-Gehalt im Harn von gesunden Katzen, asthmatischen Katzen und Katzen mit Erkrankungen der ableitenden Harnwege (Feline lower urinary tract disease, FLUTD). Auch NORRIS et al. (2002) konnten experimentell bei Katzen nach Sensibilisierung weder im Harn noch in der Bronchoalveolarflüssigkeit einen Anstieg der Cysteinyl-Leukotriene LT C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> und E<sub>4</sub> nachweisen.

## Klinik

Felines Asthma kann Katzen jeden Alters betreffen, wird jedoch häufiger bei jungen bis mittelalten Tieren gefunden (DYE, 1992). Siamkatzen scheinen überrepräsentiert zu sein und einen schwereren Krankheitsverlauf zu zeigen (DYE et al., 1996; MOISE et al., 1989). Häufig werden anamnestisch Husten sowie von giemenden Atemgeräuschen begleitete, rezidivierende Schweratmigkeit angeführt. Der Husten tritt in der Regel anfallsartig auf; dabei nehmen Katzen meist eine geduckte Körper- und eine gestreckte Kopf-Halshaltung, ähnlich wie beim Hcchwürgen von Haarballen, ein (MOISE u. DIETZE, 1989). Mitunter manifestiert sich schwere akute Atemnot (Status asthmaticus) und erfordert eine Vorstellung des Tieres als Notfallpatient. Zwischen den Episoden können die Katzen völlig normal erscheinen. Manche der betroffenen Tiere haben nur eine kurze Vorgeschichte mit Husten, oder die plötzlich auftretende Atemnot ist überhaupt das erste vom Besitzer bemerkte Symptom. Bei anderen Katzen wird nur chronischer Husten beobachtet, der zumindest anfänglich intermittierend auftreten kann und oft erst bei steigender Häufigkeit den Besitzer veranlaßt, einen Tierarzt zu konsultieren. Mitunter fällt ein saisonales Muster in der Manifestation der Symptome auf. Als Auslöser akuter Exazerbationen können anamnestisch oft als Trigger fungierende Ereignisse erhoben werden (DYE, 1992): Kontakt mit Sprays (Floh spray, Haarspray), Parfums, Haushaltsreinigern, Rauch aus Kaminfeuern, Zigarettenrauch, Staub (Katzenstreu, Flohpulver). Aber auch vermehrte Anstrengung (aggressives Spielen) und Streß können einen akuten Asthmaanfall provozieren. Dies deckt sich mit Beobachtungen beim Menschen (O'HOLLAREN, 2001). Bei Kindern wurde darüber hinaus auch ein Zusammenhang mit emotionalen Ereignissen und Asthmaanfällen herge-

stellt („emotionally induced asthma“) (FINK, 2001). Ebenso konnte beim Menschen ein Zusammenhang zwischen vorangegangenen viralen Infektionen der oberen Atemwege, Sinusitis und akuten Asthmaattacken beobachtet werden (ADINOFF u. IRVIN, 1987; MINOR et al., 1974). Diesem Faktum sollte bei Erhebung der Anamnese auch bei Katzen Rechnung getragen werden (DYE, 1992).

Betroffene Katzen können bei der klinischen Untersuchung völlig normal erscheinen, oder eine überempfindliche Trachea aufweisen, an der durch Palpation leicht Husten ausgelöst werden kann. Bei manchen Tieren läßt sich der Thorax nicht oder nur sehr eingeschränkt komprimieren (DYE et al., 1996), was als Zeichen des infiltrativen entzündlichen Prozesses interpretiert werden kann.

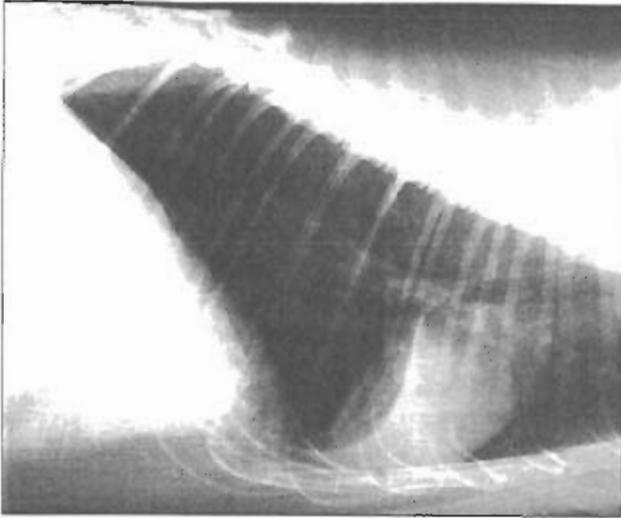
Oft können auch verlängertes Expirium und vorwiegend expiratorische Behinderung der Atemtätigkeit beobachtet werden. Die Auskultation der Lunge liefert mitunter als Befunde Giemen und rasselnde Atemgeräusche. Kann bei der Auskultation kein abnormer Befund erhoben werden, lassen sich durch temporäres Verschließen der Nasenlöcher bei manchen Katzen einige vertiefte Atemzüge provozieren. Völliges Fehlen von Atemgeräuschen könnte einen Hinweis auf hochgradige Bronchokonstriktion mit minimaler Luftbewegung in den Atemwegen liefern (DYE, 1992); differentialdiagnostisch sind Raumforderungen im Pleuralspalt (z.B. Liquidothorax) zu bedenken.

## Status asthmaticus

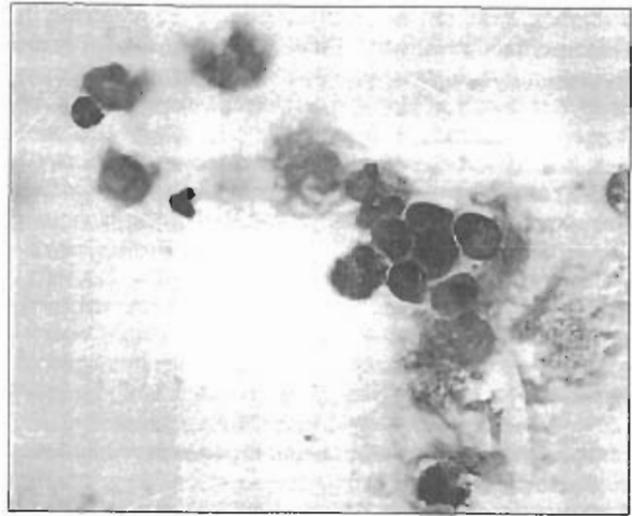
Tiere im Status asthmaticus geben in der Regel ein dramatisches Bild ab: hochgradige, perakute Atemnot, Maulatmung, Zyanose, abduzierte Ellbogen und abdominale Atmung. Patienten in diesem Zustand sind hochfragil, und intensive diagnostische Anstrengungen können rasch zu Dekompensation mit fatalen Folgen führen. Insbesondere gilt dies für die bildgebende Diagnostik. Von der Verbringung von Tieren mit Orthopnoe in Seitenlage sollte Abstand genommen werden. Mitunter ist beispielsweise eine Differenzierung zwischen primärem Herzproblem und Atemwegsaffektion erst nach Stabilisierung des Patienten möglich.

## Diagnose

Keines der beschriebenen klinischen Symptome ist pathognomon für Asthma, und es gibt für die Diagnosestellung keine einfachen Bluttests. So findet sich nicht bei allen Katzen mit Asthma eine Bluteosinophilie, und wenn vorhanden, korreliert sie nicht mit dem Eosinophilenanteil in der bronchoalveolären Lavage und dem Schweregrad der Erkrankung (DYE et al., 1996). Ein wichtiger Punkt in der diagnostischen Aufarbeitung ist der Ausschluß anderer Erkrankungen, die zu respiratorischer Symptomatik führen können (obere Atemwegobstruktion, Herzinsuffizienz, Lungenkontusionen, Pneumonie, eingeatmete Fremdkörper, Parasiten, Lungentumoren, Liquidothorax, Pneumothorax, Massen im kranialen Mediastinum, Zwerchfellhernien, perikardiodiaphragmatische Hernien, Anämie, Methämoglobinämie). Hier können mitunter bei der klinischen Untersuchung wertvolle Hinweise gefunden werden, die die weitere diagnostische Aufarbeitung in eine andere Richtung lenken (z.B. Herzgeräusche, Galopprrhythmen, Arrhythmien).



**Abb. 1:** Im vorliegenden Thoraxröntgenbild (dankenswerterweise zur Verfügung gestellt von Doz. Dr. W. Henninger, Klinik für Bildgebende Diagnostik der Veterinärmedizinischen Universität Wien) sind Zeichen der chronischen Atemwegserkrankung bei einer Katze mit Asthma, wie bronchointerstitielle Lungenzeichnung und ein überblähtes Lungenfeld mit deutlicher Zwerchfellabflachung zu erkennen.



**Abb. 2:** Die mikroskopische Aufnahme einer BAL (dankenswerterweise zur Verfügung gestellt von Dr. I. Schwendenwein, Zentrallabor der Veterinärmedizinischen Universität Wien) zeigt ein von eosinophilen Granulozyten dominiertes Zellbild.

### Thoraxröntgen

Röntgenuntersuchungen des Thorax liefern oft charakteristische Veränderungen, insbesondere wenn die Krankheit über einen langen Zeitraum besteht (Abb. 1). Häufig gelangen „Tramlines und Doughnuts“ als Äquivalente verdickter Bronchialwände durch chronische Infiltration und Ödem zur Beobachtung (FORRESTER, 1990; MOISE et al., 1989; PADRID, 2000b; SUTER u. LORD, 1984). Bei etwa 10 % der Tiere ist ein Kollaps des mittleren rechten oder kranialen linken Lungenlappens zu erkennen (PADRID, 2000b). Bei längerem Bestehen der Atelektase kann der betroffene Lungenlappen fibrotisch werden (HENIK u. YEAGER, 1994). Lungenüberblähung (air trapping) kann aus einer Abflachung und Kaudalverlagerung der Zwerchfellkuppel mit Vergrößerung des Abstandes zwischen Herzschatten und Zwerchfell abgeleitet werden. Dabei ist die Lungenperipherie oft vermindert schattengebend. Als Zeichen der Atemnot findet sich manchmal, bedingt durch Aerophagie, ein luftgefüllter dilatierter Magen (MOISE et al., 1989). Wie erwähnt, sollten radiologische Untersuchungen nur an stabilen Tieren unternommen werden.

### Bronchoalveoläre Lavage

Ein wichtiger Punkt in der diagnostischen Aufarbeitung ist die zytologische Untersuchung von Material aus den Atemwegen. Dieses Material wird vorzugsweise gezielt durch bronchoalveoläre Lavage (BAL) im Rahmen einer endoskopischen Untersuchung der Atemwege gewonnen. Auch hierfür ist ein stabiler Zustand des Patienten Voraussetzung. Das zytologische Bild bei humanem wie bei feline Asthma wird von eosinophilen Granulozyten bestimmt (BRUIJNZEEL et al., 1986; DYE et al., 1996; MENGELERS et al., 1994; PADRID et al., 1995b); allerdings wurde auch bei klinisch gesunden Katzen ein bestimmter Prozentsatz an Eosinophilen in der BAL gefunden (FORRE-

STER, 1990; McCARTHY u. QUINN, 1989; PADRID et al., 1991). Über die klinische Relevanz dieser Beobachtung und die prozentuelle Zellzahlgrenze zwischen normal und pathologisch herrscht derzeit Uneinigkeit: NOONE (1999) führt einen Anteil an Eosinophilen von über 20% als relevant an; PADRID et al. (1991) fanden in der BAL von 24 klinisch gesunden Katzen bis zu 25 % Eosinophile. DYE et al. (1996) konnten hingegen bei keiner von 15 gesunden Katzen in Lavageproben aus den Atemwegen mehr als 4 % Eosinophile nachweisen, während der Anteil an Eosinophilen bei 24 von ihnen untersuchten symptomatischen Katzen etwa zwischen 20 und 30 % lag; der Eosinophilengehalt korrelierte in dieser Untersuchung mit dem Schweregrad der Erkrankung.

Mitunter wird von einem Überwiegen neutrophiler Granulozyten in der BAL bei einem Teil der Katzen mit Asthma berichtet (CORCORAN et al., 1995). Letztere Autoren definieren die bei ihren Katzen gefundenen Veränderungen als „Felines Asthma Syndrom“, räumen jedoch ein, daß die Auslegung dieses Begriffes in der Veterinärmedizin oft pauschal für jede Atemwegsentzündung, die nicht durch ein infektiöses Agens bedingt ist, erfolgt. Die Definition humanen Asthmas verlangt die Präsenz einer Atemwegseosinophilie als Präexquisit für die Diagnose Asthma, während die Neutrophilen-dominierte Atemwegsentzündung ein Kriterium für chronisch obstruktive Bronchitis (COPD) ist (BARNES, 2000a; KEATINGS u. BARNES, 1997; MAGNUSSEN et al., 1998). Dieses Kriterium wird auch bei Katzen angewandt (PADRID, 2000a).

Zum Ausschluß einer sekundären Infektion sollte eine bakteriologische Untersuchung der BAL-Flüssigkeit routinemäßig erfolgen. Auf die Interpretation wird im Rahmen der Therapie näher eingegangen. Abb. 2 zeigt das typische zytologische Bild einer BAL von einer Katze mit Asthma.

## Hämogramm

Keine Korrelation besteht zwischen Bluteosinophilie und dem Anteil der Eosinophilen in der Bronchiallavage (DYE et al., 1996; TURNWALD, 2000). Resümierend kann eine Bluteosinophilie bestenfalls als indikativ gewertet werden. Da auch parasitäre Erkrankungen zu Bluteosinophilie (und Eosinophilie in der BAL) führen können, sollten parasitologische Kotuntersuchungen und bei entsprechend exponierten Tieren auch eine Untersuchung auf Herzwürmer (*Dirofilaria immitis*) erfolgen.

## Lungenfunktionstests

Einfache Tests zur Lungenfunktion bei Katzen standen bis vor kurzer Zeit nicht zur Verfügung, da für die beim Menschen üblichen Standardtests (z.B. forciertes Expirium über 1 Sekunde) die Patientenkooperation unerlässlich ist. Die Bestimmung der Lungenfunktion (Resistance, dynamische Compliance) bei Katzen mit bronchopulmonärer Erkrankung wurde erstmals von DYE et al. (1996) beschrieben. Nachteilig ist, daß diese Technik einen nicht unbedeutenden instrumentellen Aufwand und eine Allgemeinnarkose erfordert. Dadurch kommt es einerseits zu einer narkotikabedingten Alteration der zu messenden Lungenfunktionsparameter, andererseits kann schwere Atemnot als solche einen Ausschlußgrund für die Narkose darstellen. Daher kann vielfach auch der Effekt von Therapeutika auf die Reversibilität der asthmaassoziierten Bronchokonstriktion nicht erfaßt werden.

## Barometrische Ganzkörperplethysmographie

Die barometrische Ganzkörperplethysmographie (BWBP) stellt eine Lungenfunktionsprüfung dar, die weitgehend von der Kooperation des Untersuchungsobjekts unabhängig ist und daher bei Neonaten eingesetzt werden kann, aber auch weite Anwendung in experimentellen Untersuchungen an Asthmodellen bei Mäusen und Meerschweinchen gefunden hat (CHAND et al., 1993; HAMELMANN et al., 1997; PENNOCK et al., 1979). Die Validierung der BWBP (HOFFMAN et al., 1999) als Lungenfunktionstest an der nicht narkotisierten, frei beweglichen Katze stellt einen wesentlichen Fortschritt in der Diagnostik von felinem Asthma dar. Diese Methode ermöglicht es, Bronchokonstriktion und daraus resultierende Behinderung des Atemluftstromes zu erkennen und das Ausmaß dieser Bronchokonstriktion zu quantifizieren (HIRT u. DEDERICHS, 2001). Besondere Bedeutung erlangt diese Methode am akut dyspnoischen Patienten, da sie eine rasche und streßarme Differenzierung zwischen Bronchokonstriktion und anderen Ursachen für akute Atemnot (z.B. kardiale Insuffizienz, Liquidothorax) erlaubt (Abb. 3). Darüber hinaus kann auch die Reaktion auf eingeleitete Therapiemaßnahmen näher charakterisiert werden. Insbesondere Effektivität oder Ausbleiben der Wirkung inhalierter  $\beta_2$ -Agonisten kann eindeutig erkannt werden. Dies hilft bei der Gestaltung der langfristigen Therapie (HIRT u. DEDERICHS, 2001).

Zur Lungenfunktionsmessung wird das Tier in eine durchsichtige Plexiglasbox mit determinierter Luftdurchflußrate zur Konstanthaltung des  $O_2$ - und  $CO_2$ -Gehaltes sowie der Boxtemperatur verbracht. Ein Druckdifferenzialmesser registriert die durch die Atmung des Patienten entstehenden Druckschwankungen in der Box und vergleicht sie gegenüber einer mit der Atmosphäre verbundenen

Referenzkammer. Das erhaltene Signal wird verstärkt und mittels Computersoftware analysiert. Unter anderem werden atemabhängige Parameter wie Frequenz (f), Atemzugvolumen (Vt), inspiratorische (Ti) and expiratorische Zeit (Te), Relaxationszeit (RT, Zeit vom maximalen expiratorischen Druck bis Boxdruck zu 30% dieses Wertes), maximaler inspiratorischer Fluß (peak inspiratory flow, PIF) und expiratorischer Fluß (expiratory flow, PEF), sowie die Variable „Enhanced pause“ (PENH:  $Te/[0,3 \times RT] - 1 \times PEF/[PIF \times 0,67]$ ), die ein Maß der Bronchokonstriktion darstellt, erhalten.

Die BWBP ermöglicht weiterhin die Bestimmung der unspezifischen Atemwegsreaktivität. Durch Vernebelung steigender Konzentrationen eines bronchokonstringierenden Agonisten (z.B. Carbachol) kann eine Dosis-Wirkungskurve erstellt werden. Dadurch werden Tiere mit hyperreaktiven Atemwegen, aber ohne spontane Bronchokonstriktion, erkannt. Interessanterweise konnte bei adulten gesunden Katzen mit zunehmendem Alter eine signifikante Abnahme der Atemwegsreaktivität festgestellt werden (HIRT et al., 2003). Dieses Faktum sollte bei der Auswertung von Patienten Berücksichtigung finden.

In der Vergangenheit wurde das Ansprechen auf  $\beta_2$ -Agonisten als Kriterium für mit Bronchokonstriktion verbundenes Asthma und zur Abgrenzung gegenüber chronischer Bronchitis herangezogen (DYE et al., 1996; PADRID, 2000a). Neuere Erkenntnisse beim Menschen stellen dieses Konzept in Frage (BOUSQUET et al., 2000; BUSSE u. LEMANSKE, 2001; BUSSE et al., 2000; PARE et al., 1997; RENZ, 1998; TEN HACKEN et al., 2003; VIGNOLA et al., 2000). Die mit Asthma verbundene chronische Entzündungsreaktion führt langfristig zu bleibenden Veränderungen in subepithelialen Strukturen. Diese mit dem Begriff „airway remodeling“ umschriebenen Abläufe entstehen in Abhängigkeit von Dauer und Schweregrad der Krankheit und beinhalten neben Muskelproliferation auch die Ausbildung von Mikrogefäßen, vermehrte Innervation und Fibroblasteneinsprossung in den peripheren Atemwegen (VIGNOLA et al., 2000). Die in dem als „Reparaturphase“ bezeichneten Stadium ablaufenden Veränderungen sind bei langanhaltendem Krankheitsprozeß irreversibel (BOUSQUET et al., 2000; BUSSE u. LEMANSKE, 2001; BUSSE et al., 2000; PARE et al., 1997; RENZ, 1998). Am Ende des „Schädigungs-Reparatur“-Prozesses kann irreversible Atemwegsobstruktion stehen (BUSSE et al., 1999), die sich konsequenterweise auch refraktär auf Bronchodilatatortherapie erweist. In einem Patientenkollektiv von Katzen, die mit akuter Atemnot vorgestellt wurden und bei denen mittels BWBP ursächlich Bronchokonstriktion nachgewiesen werden konnte, wurde die Reaktion auf den in die BWBP-Kammer vernebelten  $\beta_2$ -Agonisten Terbutalin getestet (HIRT u. DEDERICHS, 2001). Während die meisten der Patienten eine vollständige oder teilweise Reversion zeigten, konnte bei einigen Katzen auch mit wiederholter Vernebelung sowie intramuskulärer Verabreichung von Terbutalin keine Reversion der Bronchokonstriktion erzielt werden. Diese Tiere hatten eine jahrelange Vorgeschichte mit chronischem Husten und wiederkehrenden Atemnotanfällen. Die BAL ergab ein von Eosinophilen dominiertes Zellbild. Radiologische Untersuchungen zeigten ein bronchointerstitielles Muster. Auch bei Katzen dürfte aufgrund dieses „remodeling“ mit Dauer und Schwere der Krankheit die Fähigkeit zur Reversibilität

der Bronchokonstriktion, einem der Schlüsselfaktoren von Asthma, verloren gehen. Dazu kann der Umstand beitragen, daß manche Katzen, die schon jahrelang Symptome gezeigt haben, erst in einem sehr späten Stadium der Krankheit dem Tierarzt vorgestellt werden (CORCORAN et al., 1995).

## Klassifikation

Aufgrund der Anamnese, des klinischen Bildes und der Ergebnisse weiterführender Untersuchungen kann eine Einteilung der Patienten mit Asthma je nach Schweregrad der Krankheit vorgenommen werden. In Anlehnung an PADRID (2000a) erfolgt eine Zuordnung zu einem von 4 Graden (Tab. 1).

Diese Graduierung orientiert sich weitgehend an den Richtlinien des NATIONAL HEART, LUNG AND BLOOD INSTITUTE, U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES (1998) zur Diagnose und Behandlung von Asthma beim Menschen mit der Einschränkung, daß beim Menschen das Forcierte Expiratorische Volumen über eine Sekunde oder der Maximale Expiratorische Flow (PEF) als zusätzliche Kriterien herangezogen werden. Bedeutung hat diese Graduierung vor allem für die Auswahl der adäquaten Therapie. In Zukunft könnten mittels BWBP routinemäßig durchgeführte Lungenfunktionstests (z.B. Bestimmung der AHR, Reaktion auf  $\beta_2$ -Agonisten) hier eine bessere Zuordnung der feline Patienten zu einer der angeführten Gruppen ermöglichen.

Die von MOISE u. DIETZE (1989) propagierte Klassifizierung feline bronchialer Erkrankungen in die Gruppen bronchiales Asthma, akute und chronische Bronchitis, chronisch asthmatische Bronchitis und chronische Bronchitis mit Emphysem würde die Etablierung einheitlicher und klarer diagnostischer Kriterien erfordern, da eine breite Überlappung zwischen anamnestischen, klinischen, radiologischen und klinisch-pathologischen Veränderungen besteht. Wie in der Diskussion über „airway remodeling“ ausgeführt, liegt auch Asthma ein inflammatorischer Prozeß zugrunde, der mit langem Bestehen zu irreversiblen Veränderungen und Verlust der Reversibilität bronchialer Obstruktion führen kann. Auch die Ausbildung eines irreversiblen Lungenemphysems am Ende dieser mit „air trapping“ assoziierten Entwicklung erscheint als logische Konsequenz. Es ist daher denkbar, daß Katzen, die anhand der Einteilung von MOISE u. DIETZE (1989) einer der anderen Gruppen zuzuordnen wären, an den Folgen langfristigen, fortgeschrittenen Asthmas leiden.

## Therapie

Da davon auszugehen ist, daß die Basis feline Asthmas in der überwiegenden Zahl der Fälle eine Hypersensitivität auf inhalative Allergene ist, wäre die optimale Behandlung in Prävention durch Allergenvermeidung zu finden. Bei Untersuchungen an asthmatischen Kindern konnte eine Reduktion der Asthmasymptome um 30 % durch Minimierung der Allergenexposition nachgewiesen werden (MURRAY u. FERGUSON, 1983). Theoretisch ein guter Ansatz, ist dies praktisch in der Regel nicht möglich, weil einerseits das oder die verantwortlichen Allergene nicht eruiert werden können, andererseits eine vollständi-

ge Expositionsvermeidung nicht möglich ist (z.B. Hausstaubmilben). Daher sind üblicherweise nur die Folgeerscheinungen therapeutischer Intervention zugänglich. Dennoch kommt der Vermeidung zusätzlicher auf die Atemwege einwirkender Reize (Staubbelastung, Katzenstreu, offene Kamine, Tabakrauch, Parfüms, Haushaltsreiniger) eine wichtige Rolle zu (DYE, 1992).

Die bei feline Asthma beobachteten Symptome lassen sich zumindest teilweise auf die mit der Erkrankung assoziierte reversible Atemwegsobstruktion zurückführen. Daher erscheint die Therapie mit Bronchodilatoren logisch. Dabei sollte aber nicht übersehen werden, daß wie beim Menschen auch bei der Katze der Erkrankung ein chronisch entzündlicher Prozeß zugrunde liegt. Daher sollte bereits bei Patienten mit milden täglichen Symptomen (Grad II) eine antiinflammatorische Therapie eingeleitet werden. Anderenfalls ist mit einer Progression und mit irreversiblen Lungenveränderungen (airway remodeling) zu rechnen. Nur bei Tieren mit milden intermittierenden Symptomen erscheint eine Monotherapie mit Bronchodilatoren unter regelmäßiger tierärztlicher Kontrolle des Patienten gerechtfertigt. Bei Katzen mit Grad II bis IV können Bronchodilatoren zusätzlich zu Entzündungshemmern als Dauermedikation oder nach Bedarf verabreicht werden. Die gebräuchlichsten Medikamente mit bronchodilatatorischer Wirkung sind Methylxanthine und  $\beta_2$ -Adrenorezeptoragonisten. Eine Auflistung mit Dosisangaben, Applikationsroute und Indikation ausgewählter Medikamente zur Therapie feline Asthmas findet sich in Tab. 2.

### Methylxanthine

Methylxanthine wie Theophyllin (Euphyllin Retard<sup>®</sup>) bewirken als Phosphodiesterase-Inhibitoren eine Erhöhung des intrazellulären c-AMP und beeinflussen solcherart die Signalübertragung auf Zellebene. Sie haben einen direkten relaxierenden Effekt auf die glatte Bronchialmuskulatur (PLUMB, 2002). Darüberhinaus weisen Methylxanthine durch Modulation der Zytokinproduktion einen antiinflammatorischen Effekt auf (FINNERTY et al., 1996; MASCALI et al., 1996). Oralen Retardpräparaten, die bei der Katze nur einmal täglich verabreicht werden müssen (Richtdosis 20 mg/kg), ist der Vorzug zu geben (DYE et al., 1989, 1990). Als Nebenwirkungen ist vor allem bei Überdosierung mit Tachykardie, Übererregbarkeit und gastrointestinalen Symptomen zu rechnen (PLUMB, 2002). Weiterhin können Polyurie und Polydipsie auftreten. Da die enterale Medikamentenresorption individuell schwankt, empfiehlt sich zur Vermeidung dieser Nebenwirkungen eine regelmäßige Plasmaspiegelkontrolle. Da der therapeutische Bereich für Katzen nicht gut untersucht ist, wird der empfohlene Plasmaspiegel beim Menschen von 10-20  $\mu\text{g/ml}$  auf die Katze extrapoliert (IMMULITE; DPC Bühlmann GmbH, Festphasen-Chemiluminiszenz-Enzymimmunoassay, Quantifikationslimit 1  $\mu\text{g/ml}$ , Linearität von 1-60  $\mu\text{g/ml}$ , Zentrallabor VUW Wien).

### $\beta_2$ -Rezeptoragonisten

$\beta_2$ -Agonisten können im Notfall vom Tierarzt intramuskulär oder intravenös verabreicht werden. Für den Einsatz als Dauermedikament oder zur Symptomlinderung bei Exazerbation stehen orale Formulierungen und Dosieraerosole aus der Humanmedizin zur Verfügung. Auf die Anwendung dieser Aerosole wird bei der topischen antiin-



**Tab. 1:** Klassifizierung felinen Asthmas nach dem Schweregrad der Erkrankung und entsprechende therapeutische Konsequenzen (nach PADRID, 2000a)

Grad	Definition	Symptome	Lebensqualität	Therapie
I	mild, intermittierend	intermittierender Husten, fallweise Schweratmigkeit	unbeeinträchtigt	Bronchodilatoren bei Bedarf
II	mild, persistierend	tägliche leichte Symptome, Husten, selten Anfälle von Schweratmigkeit	unbeeinträchtigt normales Eß-, Trink- und Spielverhalten zwischen Asthma-Attacken	inhalative Glukokortikoide; kurzwirksame $\beta_2$ -Mimetika bei Bedarf
III	moderat, persistierend	leichte Ermüdbarkeit, bewegungsinduzierte Atemerschwernis, nächtliches Husten, gestörter Wach-Schlafrythmus	mäßige Beeinträchtigung der Lebensqualität	inhalative Glukokortikoide; Dauertherapie mit langwirksamen $\beta_2$ -Mimetika oder Methylxanthin
IV	schwer, persistierend	über den Tag kontinuierliche Symptome, Schweratmigkeit auch in Ruhe, Einschränkung der Aktivität, häufige schwere Attacken	deutliche bis schwere Beeinträchtigung der Lebensqualität	inhalative Glukokortikoide; Zyklen systemischer Glukokortikoide bei Verschlechterung; Dauertherapie mit langwirksamen $\beta_2$ -Mimetika oder Methylxanthin

**Tab. 2:** Dosis, Applikationsroute und Indikation ausgewählter Medikamente zur Therapie felinen Asthmas

Medikament	Richtdosis	Route	Indikation
Theophyllin *	20 mg/kg 1x /d	oral	Dauertherapie
Terbutalin	0,01 mg/kg 2-3x/d 0,15 mg/kg 2x/d	intramuskulär, intravenös oral	Notfall, Dauertherapie Dauertherapie
Salmeterol	25-50 µg/Katze 2x/d	inhalativ via Aerochamber	Dauertherapie
Prednisolon	0,5-1 mg/kg 2x/d	oral	Dauertherapie
Fluticason	250-500 µg/Katze 2x/d	inhalativ via Aerochamber	Dauertherapie
Epinephrin	20 µg/kg (1:1000)	subkutan	Notfall
Cyproheptadin	2 mg/Katze 1-2x/d	oral	Dauertherapie
Cyclosporin A *	10 mg/kg 2x/d	oral	Dauertherapie

\* Plasmaspiegelkontrolle erforderlich

flamatorischen Therapie näher eingegangen. Zum Einsatz können kurzwirksame  $\beta_2$ -Agonisten mit sehr raschem Wirkungseintritt (Salbutamol, Sultanoi) und langwirksame, mit verzögert einsetzendem Effekt (Salmeterol, Serevent; Formoterol, Foradil) kommen. In vitro Studien am isolierten Bronchus haben ebenso wie Untersuchungen an asthmatischen Menschen gezeigt, daß Formoterol als reiner Agonist am  $\beta_2$ -Adrenorezeptor effektiver ist als der partielle Agonist Salmeterol (KOTTAKIS et al., 2001; NALINE et al., 1994; PALMQVIST et al., 1999). Über den Einsatz und die Wirkungen von Formoterol bei der Katze liegen zur Zeit noch keine Erfahrungen vor. Die mit langfristiger Dauermedikation mit  $\beta_2$ -Adrenorezeptoragonisten verbundenen

potentiellen Risiken beim Menschen wurden bereits angesprochen. Als Richtdosis werden 25-50 µg Salmeterol pro Tier 2x täglich als Dosieraerosol via Speicherkammer und Atemmaske empfohlen.

#### Antiinflammatorische Therapie

Die antiinflammatorische Therapie erfolgt beim Menschen und auch bei der Katze vorzugsweise mit Glukokortikoiden (PAPICH, 1986). Obwohl die Katze im Vergleich zum Menschen oder Hund als relativ resistent gegen die Nebenwirkungen der Kortikoide gilt, ist unter systemischer Dauertherapie dennoch mit Komplikationen wie insulinresistentem Diabetes mellitus und Verhaltensänderungen zu

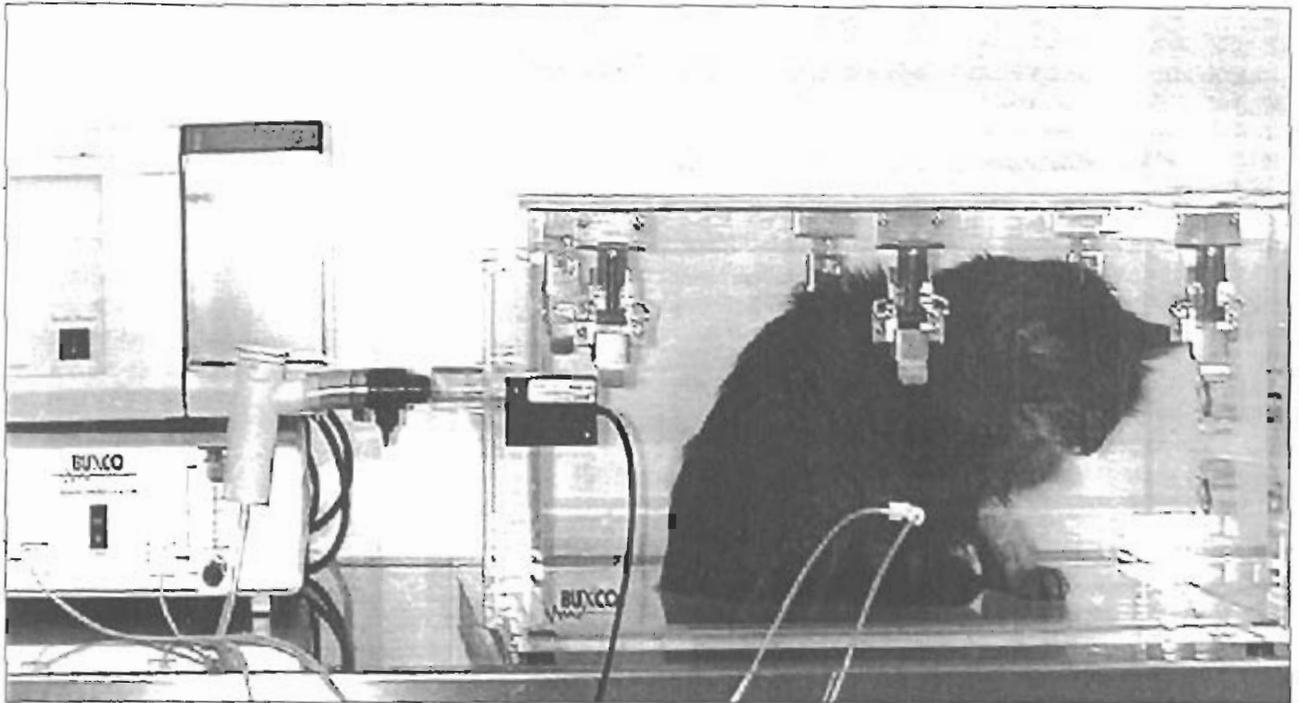


Abb. 3: Lungenfunktionsmessung mittels barometrischer Ganzkörperplethysmographie bei einer Katze mit Asthma

rechnen. Das in der Literatur oft zitierte erhöhte Risiko einer Pankreatitis unter Glukokortikoidverabreichung wurde in letzter Zeit in Frage gestellt (STEINER u. WILLIAMS, 2000). Daher stellt die topische Verabreichung dieser Medikamente eine logische Konsequenz dar. In der Humanmedizin finden Dosieraerosole schon seit längerer Zeit Verwendung. Damit ist es möglich, Kortikoide mit hohem First-pass-Effekt (hohe Metabolisierungsrate des resorbierten Anteils bei der ersten Passage durch die Leber, daher geringer systemischer Effekt) in hoher Konzentration direkt an den Ort der Entzündung zu transportieren. Die Verwendung dieser Dosieraerosole setzt eine Koordination der Einatmung mit der Aktivierung des Aerosols (Pumpstoß) voraus, womit bei Katzen nicht zu rechnen ist. Da ähnliche Verhältnisse auch bei Kleinkindern vorliegen, gelangen dort Vorratskammern (spacer) zum Einsatz, in die erst das Medikament mit einem Pumpstoß eingebracht wird und dann über ein Einwegventil und eine Atemmaske vom Patienten über mehrere Atemzüge eingeatmet werden kann. Diese Methode ist bei einem Großteil der betroffenen Katzen problemlos anzuwenden (DOWLING, 2001; PADRID, 2000a; eigene Erfahrungen) (Abb. 4). Als weiterer Vorteil der Spacer ist zu erwähnen, daß ein wesentlich geringerer Teil des Medikamentes bereits im Oropharynx abgelagert wird, als bei alleiniger Verwendung des Dosieraerosols (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, SECOND EXPERT PANEL, 1997). Nach eigenen Beobachtungen ist die tägliche Medikamentenapplikation bei über 90 % der asthmatischen Katzen solcherart problemlos durchzuführen (Abb. 5). Nur ein kleiner Teil der Tiere widersetzt sich dieser Technik dauerhaft. In einer Studie an 20 erwachsenen Katzen konnte mittels radioaktiv markierten, inhalativ über Atemmaske verab-

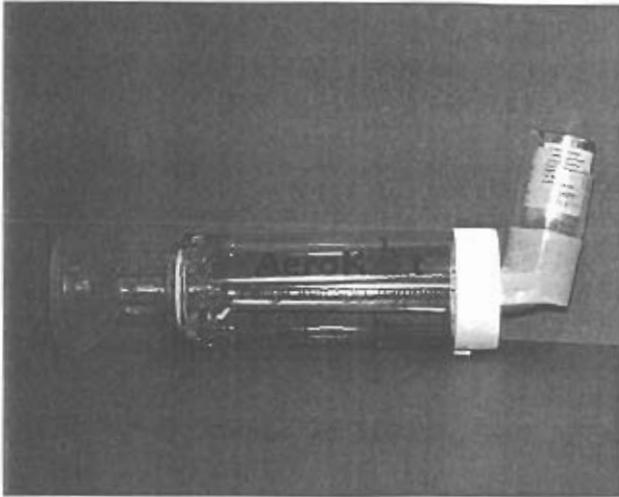
reichten Medikamentes gezeigt werden, daß eine gleichmäßige Wirkstoffverteilung in den tiefen Atemwegen erzielt wird (SCHULMAN et al., 2002). Als relativ kostenaufwendige Alternative kann bei diesen Katzen auf kompressorbetriebene Vernebler (Jet nebulizer) zurückgegriffen werden, mit denen das solcherart erzeugte Aerosol in eine kleine durchsichtige Box, in der sich die Katze für den Zeitraum der Behandlung befindet, eingebracht wird. Dabei ist allerdings das Risiko einer übermäßigen systemischen Medikamentenaufnahme durch Belecken des Felles nach Aerosolverabreichung zu berücksichtigen (eigene Beobachtung).

In der Verwendung inhalativer Glukokortikoide liegen Erfahrungen mit Beclomethason (Becotide<sup>®</sup>), Budesonid (Pulmicort<sup>®</sup>) und Fluticason (Flixotide<sup>®</sup>) vor (PADRID, 2000a; DOWLING, 2001; persönliche Beobachtung). Dabei ist zu beachten, daß inhalative Glukokortikoide in der Regel erst nach etwa einer Woche erkennbare Wirkung zeigen.

Katzen mit mildem persistierendem Asthma erhalten in Abhängigkeit von Inhaltsstoff und Konzentration des verwendeten Therapeutikums 1 bis 2 Pumpstöße über Spacer und Atemmaske 2x täglich verabreicht (z.B. Flixotide<sup>®</sup> 250-500 µg/Katze 2x täglich). Im Bedarfsfall wird Salbutamol, ebenfalls aus einem Dosieraerosol, appliziert.

Bei moderatem Asthma (Grad III) ist zu Beginn der Behandlung eine 1-2wöchige Therapie mit systemischen Glukokortikoiden (1 mg/kg Prednisolon, Prednisolonnycomed<sup>®</sup> 2x/d po) indiziert, gleichzeitig wird mit der inhalativen Medikation wie bei milden Asthmatikern begonnen.

Schwere Symptomatik erfordert initial eine hochdosierte systemische Kortikoidgabe über 2-4 Wochen bei gleichzeitigem Beginn der inhalativen Kortikoidtherapie; bei Tie-



**Abb. 4:** Die Verwendung von Speicherkammern (spacer) und Atemmasken erlaubt eine topische Medikamentenapplikation aus Dosieraerosolen.



**Abb. 5:** Das Medikament wird erst mit einem Pumpstoß in den Spacer eingebracht und dann vom Patienten über mehrere Atemzüge eingeatmet. Nach eigenen Erfahrungen ist die tägliche Medikamentenapplikation bei einem Großteil der asthmatischen Katzen solcherart problemlos durchzuführen.

ren mit nachweislicher Reaktion auf  $\beta_2$ -Agonisten ist zusätzlich eine Dauertherapie mit langwirksamen Medikamenten (Salmeterol, Formoterol) angezeigt. Bei manchen Katzen in dieser Gruppe erfordert der Schweregrad der Krankheit anfänglich einen mehrtägigen stationären Klinikaufenthalt zur Stabilisierung. Gerade bei Patienten mit schweren Symptomen kommt der kombinierten Anwendung inhalativer Glukokortikoide und  $\beta_2$ -Agonisten eine besondere Bedeutung zu.

Neuere Studien aus der Humanmedizin haben ergeben, daß auf Molekularebene Interaktionen zwischen Kortikoiden und  $\beta_2$ -Agonisten bestehen (CHUNG, 1998), die auf einer zusätzlichen Aktivierung des Glukokortikoidrezeptors durch  $\beta_2$ -Adrenergika beruhen und so die antiinflammatorische Wirkung verstärken (EICKELBERG et al., 1999). Weiterhin konnte gezeigt werden, daß die Kombination eines langwirksamen  $\beta_2$ -Agonisten mit einem inhalativen Glukokortikoid beim Menschen zu einer effektiveren Verbesserung der Lungenfunktion führt als die Verdoppelung der Kortikoiddosis (KIPS et al., 2000).

Katzen mit refraktärem Asthma, bei denen eine Langzeitkontrolle der Symptome mit oben angeführten Medikationen nicht zu erzielen ist, können einem Therapieversuch mit Cyclosporin A (Sandimmun<sup>®</sup>) unterzogen werden (PADRID, 2000b). Cyclosporin unterdrückt die Bildung von IL-2, hemmt die T-Zellaktivierung und greift damit in die Interaktion zwischen Lymphozyten und Eosinophilen ein (PADRID et al., 1996). Die Dosierung bei der Katze, die weit weniger gefährdet für Nebenwirkungen wie Nephro- und Neurotoxizität ist als der Mensch, beträgt initial 10 mg/kg 2x/Tag in Kombination mit Kortikoiden und  $\beta_2$ -Adrenergika (DOWLING, 2001). Aufgrund starker Schwankungen in der Resorption oral applizierten Cyclosporins sollten initial wöchentliche Plasmaspiegelkontrollen zur optimalen Einstellung zwischen 0,5 und 1  $\mu$ g/ml durchgeführt werden (PADRID, 2000b). Dazu muß in der Regel auf nur in Humanspitälern verfügbare Radioimmunoassays zu-

rückgegriffen werden.

Unabhängig von der gewählten Therapieform sollte immer ein niedergeschriebener Therapieplan an den Besitzer ausgehändigt werden. Humanmedizinische Untersuchungen bei Asthmatikern haben gezeigt, daß individualisierte, geschriebene Therapiepläne die Patientencompliance und damit den Therapieerfolg wesentlich verbessern (DOUGLASS et al., 2002).

#### Status asthmaticus

Patienten im Status asthmaticus sollten generell hospitalisiert werden. Neben einer aggressiven systemischen antiinflammatorischen Therapie und Einsatz von kurzwirksamen  $\beta_2$ -Agonisten (systemisch oder als Aerosol) ist eine der wichtigsten Maßnahmen die Anreicherung der Atemluft mit Sauerstoff. Dies erfolgt am besten streßarm in einem Sauerstoffzelt.

Neben reinen  $\beta$ -Mimetika wird auch Epinephrin in der Notfalltherapie von Asthmapatienten empfohlen (HENIK u. YEAGER, 1994). Die neben der  $\beta$ -mimetischen Wirkung auftretende Stimulation von  $\alpha$ -Rezeptoren kann allerdings zu Vasokonstriktion und Hypertension führen (MCKIERNAN, 1992). Weiterhin besteht bei hypoxischen und azidotischen Tieren ein erhöhtes Risiko für Herzarrhythmien.

Bei Tieren, die keinen Effekt auf  $\beta_2$ -Agonisten zeigen, können Anticholinergika (systemisch oder via Aerosol) versucht werden. Durch Verminderung des Parasympathikotonus wirken Anticholinergika bronchodilatatorisch; weiterhin blockieren sie die cholinerge Reflexbronchokonstriktion. Allerdings ist dieser Effekt vorwiegend auf die größeren Bronchen beschränkt. Dadurch hält sich der erwünschte Effekt auf die bei Asthma konstringierten kleinen Bronchen in Grenzen. Die Eindickung des Atemwegssekretes durch Sekretionshemmung, Störungen des mukoziliären Sekrettransportes sowie der Funktion des Gastrointestinal- und Hartraktes schränken den Einsatz ebenfalls ein.



## Andere Therapieformen

### Antibiotika

In einigen Arbeiten und anekdotischen Berichten wird auf die Rolle von Bakterien an Exazerbationen und die Wirksamkeit einer antibiotischen Behandlung bei asthmatischen Katzen hingewiesen (CORCORAN et al., 1995). Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, daß die mit Asthma verbundenen Symptome oft intermittierend auftreten und auch spontan reversibel sein können. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, daß auch die tieferen Atemwege von gesunden Katzen nicht keimfrei sind (DYE et al., 1996; PADRID et al., 1991). Ein positiver bakteriologischer Befund aus den Atemwegen ist daher nicht automatisch einer Atemwegsinfektion gleichzusetzen. Als deutlicher Hinweis auf eine bakterielle Beteiligung kann das Wachstum eines einzelnen Keimes ohne Verwendung von Anreicherungsmedien gewertet werden (PADRID, 2000a). Prophylaktische oder langfristige Antibiotikatherapie bei Katzen mit Asthma scheint auf jeden Fall nicht indiziert zu sein. Eine mögliche Ausnahme ist der kulturelle Nachweis von Mycoplasmen. Diese wurden mit der Entstehung einer AHR in Zusammenhang gebracht und sollten zu einer antibiotischen Therapie Anlaß geben (PADRID, 2000a).

### Antileukotriene

Die fragliche Rolle der Leukotrienantagonisten bei feinem Asthma wurde bereits erörtert. Bis zum Vorliegen eindeutiger Ergebnisse in klinischen Studien an Katzen sollte ein unkritischer Einsatz dieser Medikamente nicht erfolgen.

### Cyproheptadin

Auch für Cyproheptadin (Periactin<sup>®</sup>) gilt, daß der von PADRID et al. (1995a) gefundene hemmende Effekt an isolierten Tracheal- und Bronchialmuskelseifen von sensibilisierten und chronisch allergenprovozierten Katzen auf die allergeninduzierte Muskelkonstriktion sowie anekdotische Berichte über therapeutische Erfolge von Cyproheptadin bei Katzen mit Asthma einer Demonstration in randomisierten klinischen Studien bedürfen.

### Cromoglycin, Nedocromil

Cromoglycin (Intal<sup>®</sup>) und Nedocromil (Tilade<sup>®</sup>) sind Chloridkanalblocker und hemmen durch Membranstabilisierung die Mastzelldegranulation. Sie werden beim Menschen zur Inhalationstherapie verwendet und sind als Dosieraerosole erhältlich. Auch mit diesen Medikamenten gibt es wenig Erfahrung bei Katzen (HEINZE, 1996).

### Hyposensibilisierung

Zur Bedeutung der Hyposensibilisierung bei Katzen mit Asthma liegen zur Zeit relativ wenige Hinweise vor. Mitverantwortlich könnten Probleme mit der Identifizierung der auslösenden Allergene sein. Die Aussagekraft von Intrakutantests in Hinblick auf für Asthma verantwortliche inhalative Allergene ist umstritten. Auch beim Menschen ist die Korrelation nicht sehr gut und wird nur zum Screening verwendet. HALLIWELL (1997) untersuchte den Effekt von Hyposensibilisierung bei Katzen mit allergischen Haut- und Atemwegserkrankungen. Die Diagnose wurde anhand der klinischen Symptome und eines positiven Radioallergosorbent-Tests (RAST) zum Nachweis allergenspezifischer

IgE gestellt. Dabei wurde eine 80 %ige Verbesserung der Symptomatik bei Katzen mit vermutetem Asthma gefunden. Weitere Untersuchungen über die Wirksamkeit dieser Therapieform sollten zur Bestimmung ihrer Wertigkeit angestrengt werden.

## Neue Therapieformen

Mit dem Schritt ins neue Millennium werden auch vielversprechende neue Formen der Therapie des humanen Asthma propagiert. Diese zielen auf einzelne Mediatoren, Zytokine und Immunoglobuline ab. Insbesondere Schlüsselmediatoren auf der Ebene der Interaktion zwischen antigenpräsentierenden Zellen und Th2-Lymphozyten haben großes Interesse hervorgerufen. Einige Beispiele sind Anti-IgE-Antikörper (BARNES, 2000b; FAHY et al., 1997), IL-4-Rezeptorantagonisten (STEINKE u. BORISH, 2001), IL-9 neutralisierende Antikörper (ZHOU et al., 2001) und löslicher IL-4-Rezeptor, der IL-4 sequestriert und somit kompetitiv die IL-4-Bindung an zellassoziierte IL-4-Rezeptoren hemmt, aber keine Zellaktivierung vermitteln kann (BORISH et al., 2001).

Trotz aller Erwartungen in diese potentiellen neuen Therapieformen ist ein gründliches Abwägen zwischen dem Vorteil, gezielt auf einzelne Mediatoren zu fokussieren, und der Wahrscheinlichkeit, daß alternative proinflammatorische Mediatoren ähnliche Effekte haben könnten, erforderlich (BROIDE, 2001). Die Tatsache, daß Glukokortikoide effektiv die mit Asthma assoziierte Atemwegsentzündung und Atemwegshyperreaktivität unterdrücken, legt nahe, daß entweder Kombinationen von verschiedenen Mediatoren verantwortlich sind, oder daß der entscheidende Mediator noch nicht entdeckt wurde.

Der Anwendung solcher Therapieformen bei der Katze stehen zum gegenwärtigen Zeitpunkt der Preis und das fehlende Wissen über Wirksamkeit, mögliche Interaktionen und Nebenwirkungen entgegen.

## Literatur

- ADINOFF, A.D., IRVIN, C.G. (1987): Upper respiratory tract disease and asthma. *Semin. Respir. Med.* **8**, 308 - 317.
- AUSTIN, K.F., HUMPHREY, J.H. (1963): In vitro studies of the mechanisms of anaphylaxis. *Adv. Immunol.* **3**, 1 - 96.
- BARNES, P.J. (2000a): Mechanisms in COPD: differences from asthma. *Chest* **117**, Suppl., 10S.
- BARNES, P.J. (2000b): Anti-IgE therapy in asthma: rationale and therapeutic potential. *Int. Arch. Allergy Immunol.* **123**, 196 - 204.
- BAUR, X. (1998): Pneumologie. In: HEPPT, W., RENZ, H., RÖCKEN, M. (Hrsg.): *Allergologie*. Springer, Berlin, S. 223 - 237.
- BECKER, A.B., BLACK, C., LILLEY, M.K., BAJWA, K., FORD-HUTCHINSON, A.W., SIMONS, F.E., TAGARI, P. (1985): Anti-histaminic effects of a leukotriene biosynthesis inhibitor (MK-0591) in allergic dogs. *J. Appl. Physiol.* **78**, 615 - 622.
- BLABER, L.C., FRYER, A.D. (1985): The response of cat airways to histamine in vivo and in vitro. *Br. J. Pharmacol.* **21**, 309 - 316.
- BORISH, L.C., NELSON, H.S., CORREN, J., BENSCH, G., BUSSE, W.W., WHITMORE, J.B., AGOSTI, J.M. (2001): Efficacy of soluble IL-4 receptor for the treatment of adults with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* **107**, 963 - 970.
- BOUSQUET, J., JEFFREY, P.K., BUSSE, W.W. (2000): Asthma: from bronchoconstriction to airway inflammation and remodeling. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **161**, 1720 - 1745.

- BROIDE, D.H. (2001): Update on research for potential asthma therapies. Proc. 57<sup>th</sup> Ann. Meeting Am. Acad. of Allergy, Asthma and Immunology, New Orleans, Louisiana, <http://www.medscape.com/viewarticle/412729>. Update May 11, 2001; letzte Einsichtnahme 3.4.2003
- BRUIJNZEEL, P.L., DeMONCHY, J.G., VERHAGEN, J., KAUFFMAN, H.F. (1986): The eosinophil granulocyte an active participant in the late phase asthmatic reaction? *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* **22** (Suppl.), 54 - 61.
- BUECHNER-MAXWELL, V. (2001): Mechanisms of allergic airway disease. ACVIM 19<sup>th</sup> Ann. Meeting, Denver, p. 733 - 735.
- BUSSE, W.W., LEMANSKE, R.F. (2001): Asthma. *N. Engl. J. Med.* **344**, 350 - 362.
- BUSSE, W.W., BANKS-SCHLEGEL, S., WENZEL, S. (2000): Pathophysiology of severe asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* **106**, 1033 - 1042.
- BUSSE, W.W., ELIAS, J., SHEPPARD, D., BANKS-SCHLEGEL, S. (1999): NHLBI workshop summary: airway remodeling and repair. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **160**, 1035 - 1042.
- CASTERLINE, C.L., EVANS, R. (1977): Further studies on the mechanism of human histamine-induced asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* **59**, 420 - 442.
- CHAND, N., NOLAN, K., PILLAR, J., LOMASK, M., DIAMANTIS, W., SOFIA, R.D. (1993): Aeroallergen-induced dyspnea in freely moving guinea pigs: quantitative measurement by a bias flow ventilated whole body plethysmograph. *Allergy* **48**, 230 - 235.
- CHUNG, K.F. (1998): The complementary role of glucocorticoids and long-acting beta-adrenergic agonists. *Allergy* **53** (Suppl. 42), 7 - 13.
- COLEBATCH, H.J.H., OLSEN, C.R., NADEL, J.A. (1966): Effect of histamine, serotonin and acetylcholine on the peripheral airways. *J. Appl. Physiol.* **21**, 217 - 226.
- COOKSON, W. (1999): The alliance of genes and environment in asthma and allergy. *Nature* **402** (Suppl.), B5-B11.
- CORCORAN, B.M., FOSTER, D.J., FUENTES, V.L. (1995): Feline asthma syndrome: a retrospective study of the clinical presentation in 29 cats. *J. Small. Anim. Pract.* **36**, 481 - 488.
- CUNNINGHAM, J.G. (1997): The systemic and pulmonary circulations. In: *Textbook of veterinary physiology*, 2<sup>nd</sup> ed., Saunders, Philadelphia, p. 198 - 212.
- DOUGLASS, J., ARONI, R., GOEMAN, D., STEWARD, K., SAWYER, S., THIEN, F., ABRAMSON, M. (2002): A qualitative study of action plans for asthma. *Brit. Med. J.* **324**, 1003 - 1007.
- DOWLING, P.M. (2001): Options for treating feline asthma. *Vet. Med.* **96**, 353 - 356.
- DRAZEN, J.M., AUSTEN, K.F. (1987): Leukotrienes and airway responses. *Am. Rev. Respir. Dis.* **136**, 985 - 998.
- D'WORSKI, R. (2000): Oxidant stress in asthma. *Thorax* **55** (Suppl. 2), 51-53.
- DYE, J.A. (1992): Feline bronchopulmonary disease. *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.* **22**, 1187 - 1201.
- DYE, J.A., MCKIERNAN, B.C., JONES, S.D., NEFF-DAVIES, C.A., KORITZ, G.D. (1989): Sustained-release theophylline pharmacokinetics in the cat. *J. Vet. Pharmacol. Therapeut.* **12**, 133 - 140.
- DYE, J.A., MCKIERNAN, B.C., NEFF-DAVIES, C.A., KORITZ, G.D. (1990): Chronopharmacokinetics of theophylline in the cat. *J. Vet. Pharmacol. Therapeut.* **13**, 278 - 286.
- DYE, J.A., MCKIERNAN, B.C., ROZANSKI, E.A., HOFFMANN, W.E., LOSONSKY, J.M., HOMCO, L.D., WEISINGER, R.M., 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. Int. Med.* **10**, 385 - 400.
- EICKELBERG, O., ROTH, M., LORX, R., BRUCE, V., RUDIGER, J., JOHNSON, M., BLOCK, L.H. (1999): Ligand-independent activation of the glucocorticoid receptor by beta2-adrenergic receptor agonists in primary human lung fibroblasts and vascular smooth muscle cells. *J. Biol. Chem.* **274**, 1005 - 1010.
- FAHY, J.V., FLEMING, H.E., WONG, H.H., LIU, J.T., SU, J.O., REIMANN, J., FICK, R.B., BOUSHEY, H.A. (1997): The effect of anti-IgE on the early- and late-phase response to allergen inhalation in asthmatic subjects. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **155**, 1828 - 1834.
- FINK, R.J. (2001): Pediatric asthma: diagnosis and treatment goals. In: GRAHAM, L.M., BROWN, R.W., FINK, R.J., SKONER, D.P. (eds.): *Pediatric asthma in the 21<sup>st</sup> century*. <http://www.medscape.com/CME/Circle/Pediatrics/2001/CME01/pnt-CME01.html>. Update June 12, 2001; letzte Einsichtnahme 17.12.2001.
- FINNERTY, J.P., LEE, C., WILSON, S., MADDEN, J., DJUKANOVIC, R., HOLTGATE, S.T. (1996): Effects of theophylline on inflammatory cells and cytokines in asthmatic subjects: a placebo controlled parallel group study. *Eur. Respir. J.* **9**, 1672 - 1677.
- FORRESTER, S.D. (1990): Diagnosing and treating feline allergic lung disease. *Vet. Med.* **89**, 986 - 992.
- GIESBRECHT, G.G., YOUNES, M. (1995): Exercise- and cold-induced asthma. *Can. J. Appl. Physiol.* **20**, 300-314.
- GLEICH, G.J. (2000): Mechanisms of eosinophil-associated inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* **105**, 651 - 663.
- HALEY, K.L., SUNDAY, M.E., WIGGS, B.R., KOZAKIEWICH, H.P., REILLY, J.J., MENTZER, S.J., SUGARBAKER, D.J., DOERSCHUK, C.M., DRAZEN, J.M. (1998): Inflammatory cell distribution within and along asthmatic airways. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **158**, 565 - 572.
- HALLIWELL, R.E.W. (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.
- HAMELMANN, E., SCHWARZE, J., TAKEDA, K., OSHIBA, A., LARSEN, G.L., IRVIN, C.G., GELFAND, E.W. (1997): Noninvasive measurement of airway responsiveness in allergic mice using barometric plethysmography. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **156**, 766 - 775.
- HEINZE, W. (1996): Pharmakologie des Atmungsapparates. In: FREY, H.H., LÖSCHER, W. (Hrsg.): *Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin*. Enke, Stuttgart, S. 277 - 286.
- HENIK, R.A., YEAGER, A.E. (1994): Bronchopulmonary diseases. In: SHERDING, R.G. (ed.): *The cat. Diseases and clinical management*, 2<sup>nd</sup> ed., Churchill Livingstone, New York, p. 979 - 1052.
- HILL, J.W. (1908): Diseases of the respiratory organs. In: HILL, J.W. (ed.): *The diseases of the cat*. W.R. Jenkins, New York, p. 11 - 21.
- HIRSHMAN, C.A., DARNELL, M., BRUGMAN, T., PETERS, J. (1983): Airway constrictor effects of leukotriene D4 in dogs with hyperreactive airways. *Prostaglandins* **25**, 481 - 490.
- HIRT, R.A., DEDERICHS, D. (2001): Quantitation of bronchoconstriction and response to nebulized beta2-bronchodilator in spontaneously occurring feline asthma. Proc. 7<sup>th</sup> FECAVA and 47<sup>th</sup> Ann. Cong. of the FK-DVG, p. 41 - 42.
- HIRT, R.A., ZEMANN, B. (2001): Effect of the leukotriene antagonist montelukast on allergen airway challenge in sensitized beagle dogs. Proc. 11<sup>th</sup> ESVIM Cong., Dublin, p. 57.
- HIRT, R.A., DEDERICHS, D., BÖHLER, A., HOFFMAN, A.M. (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, R.A., GÜTL, A., GILLE, L. (2002): Oxidant-antioxidant balance and the role of oxidative stress in feline asthma. *J. Vet. Int. Med.* **16**, 387.
- HOFFMAN, A.M., DHUPA, N., CIMETTI, L. (1999): Airway reactivity measured by barometric whole body plethysmography in healthy cats. *Am. J. Vet. Res.* **60**, 1487 - 1492.
- HOLTGATE, S.T. (1999): Genetic and environmental interaction in allergy and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* **104**, 1139 - 1146.
- JOOS, G.F., GERMONPRE, P.R., PAUWELS, R.A. (2000): Neural mechanisms in asthma. *Clin. Exp. Allergy* **30** (Suppl.), 60 - 65.
- KATSUMATA, U., MIURA, M., ICHINOSE, M., KIMURA, K., TAKA-

- HASI, T., INOUE, H., TAKISHIMA, T. (1990): Oxygen radicals produce airway constriction and hyperresponsiveness in anesthetized cats. *Am. Rev. Respir. Dis.* **14**, 1158 - 1161.
- KEATINGS, V.M., BARNES, P.J. (1997): Granulocyte activation markers in induced sputum: comparison between chronic obstructive pulmonary disease, asthma and normal subjects. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **155**, 449 - 453.
- KIPS, J.C., O'CONNOR, B.J., INMAN, M.D., SVENSSON, K., PAUWELS, R.A., O'BYRNE, P.M. (2000): A long term study of the antiinflammatory effect of low-dose budesonide plus formoterol versus high-dose budesonide in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **161**, 996 - 1001.
- KLEINE-TEBBE, J., KUNKEL, G. (1998): Pathomechanismus der bronchialen Hyperreaktivität unter besonderer Berücksichtigung der neuroimmunologischen Komponente der allergischen Entzündung. In: HEPPT, W., RENZ, H., RÖCKEN, M. (Hrsg.): *Allergologie*. Springer, Berlin, S. 78 - 83.
- KOTTAKIS, J., WOOD, R., Le GROS, V., DELLA CIOPPA, G. (2001): Clinical efficacy with formoterol in the absence of a response to salmeterol: a review. *Int. J. Clin. Pract.* **55**, 476 - 479.
- KRAFT, M., DJUKANOVIC, R., WILSON, S., HOLGATE, S.T., MARTIN, R.J. (1996): Alveolar tissue inflammation in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **154**, 1505 - 1510.
- LEFF, A.R., SCHUMAKER, P.T. (1993): *Respiratory physiology: basics and applications*. Saunders, Philadelphia, p. 3 - 46.
- LORENZ, M., RADBRUCH, A. (1998): B-Lymphozyten und der Antikörperklassenwechsel zu IgE. In: HEPPT, W., RENZ, H., RÖCKEN, M. (Hrsg.): *Allergologie*. Springer, Berlin, S. 51 - 57.
- LULICH, K.M., MITCHELL, H.W., SPARROW, M.P. (1976): The cat lung strip as an in vitro preparation of peripheral airways: a comparison of beta-adrenoceptor agonists, autacoids and anaphylactic challenge on the lung strip and trachea. *Br. J. Pharmacol.* **58**, 71 - 79.
- MAGNUSSEN, K., RICHTER, K., TAUBE, C. (1998): Are chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma different diseases? *Clin. Exp. Allergy* **28** (Suppl. 5), 187-194.
- MARSH, D.G., NEELY, J.D., BREAZEALE, D.R., GOSH, B., FREIDHOFF, L.R., EHRLICH-KAUTZKY, E., SCHOU, C., KRISHNASWAMY, G., BEATY, T.H. (1994): Linkage analysis of IL-4 and other markers and total serum immunoglobulin E concentrations. *Science* **264**, 1152 - 1156.
- MASCALI, J.J., CVIETUSA, P., NEGRI, J., BORISH, L. (1996): Anti-inflammatory effects of theophylline: modulation of cytokine production. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* **77**, 34 - 38.
- MCCARTHY, G.M., QUINN, P.J. (1989): Bronchoalveolar lavage in the cat: cytologic findings. *Can. J. Vet. Res.* **53**, 256 - 263.
- MCFADDEN, E.R. Jr. (1989): Asthma. In: STRAUB, B.W. (Hrsg.): *Harrison's Prinzipien der inneren Medizin*. Schwabe & Co, Basel, S. 1254 - 1260.
- McKAY, S., SHARMA, H.S. (2002): Autocrine regulation of asthmatic airway inflammation: role of the airway smooth muscle. *Resp. Res. Online*, <http://respiratory-research.com/content/3/1/11>. Update Nov. 28, 2001; letzte Einsichtnahme 3.4.2003.
- McKIERNAN, B.C. (1992): Current uses and hazards of bronchodilator therapy. In: KIRK, R.W., BONAGURA, J.D. (eds.): *Current Veterinary Therapy XI*. Small Animal Practice. Saunders, Philadelphia, p. 660 - 668.
- McNEILL, R.S., NAIRN, J.R., MILLAR, J.S., INGRAM, C.G. (1966): Exercise-induced asthma. *O. J. Med.* **35**, 55-67.
- MELLEMA, M.S., GERSHWIN, L.J., NORRIS, C.R. (1999): Urinary leukotriene E4 levels in cats with allergic bronchitis. *ACVIM 17<sup>th</sup> Ann. Meeting*, Chicago, p. 724.
- MENGELERS, H.J., MAIKOE, T., BRINKMAN, L., HOOIBRINK, B., LAMMERS, J.W., KOENDERMAN, L. (1994): Immunophenotyping of eosinophils recovered from blood and BAL of allergic asthmatics. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **149**, 345 - 351.
- MILLER, F.F. (1967): Aspirin-induced bronchial asthma. *J. Okla. State Med. Assoc.* **60**, 122-124.
- MINOR, T.E., DICK, E.C., DEMEO, A.N., OUELLETTE, J.J., COHEN, M., REED, C.E. (1974): Viruses as precipitants of asthmatic attacks in children. *JAMA* **227**, 292 - 298.
- MOISE, N.S., DIETZE, A.E. (1989): Bronchopulmonary diseases. In: SHERIDING, R.G. (ed.): *The cat, diseases and clinical management*. Churchill Livingstone, New York, p. 775 - 817.
- MOISE, N.S., WIEDENKELLER, D., YEAGER, A., BLUE, J.T., SCARLETT, J. (1989): Clinical, radiographic, and bronchial cytology features of cats with bronchial disease: 65 cases (190-1986). *JAVMA* **194**, 1467 - 1473.
- MORCILLO, E.J., ESTRELA, J., CORTIJO, J. (1999): Oxidative stress and pulmonary inflammation: pharmacological intervention with antioxidants. *Pharmacol. Res.* **40**, 393-404.
- MOSES, B.L., SPAULDING, G.L. (1985): Chronic bronchial disease of the cat. In: SPAULDING, G.L. (ed.): *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. Respiratory Diseases*. Saunders, Philadelphia, p. 929 - 948.
- MOSMANN, T.R., CHERWINSKI, H., BOND, M.W., GIEDLIN, M.A., COFFMAN, R.L. (1986): Two types of murine T cell clone, I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J. Immunol.* **136**, 2348 - 2357.
- MURRAY, A.B., FERGUSON, A.C. (1983): Dust-free bedrooms in the treatment of asthmatic children with house dust or house dust mite allergy: a controlled trial. *Pediatrics* **71**, 418 - 422.
- NAGAO, T., SATO, M., NAKAJIMA, H., KIYOMOTO, A. (1971): Bronchoconstrictor effect of histamine in cats. *Jpn. J. Pharmacol.* **21**, 467 - 476.
- NALINE, E., ZHANG, Y., QIAN, Y., MAIRON, N., ANDERSON, G.P., GRANDORY, B., ADVENIER, C. (1994): Relaxant effects and durations of action of formoterol and salmeterol in the isolated human bronchus. *Eur. Respir. J.* **7**, 914 - 920.
- NATIONAL HEART, LUNG AND BLOOD INSTITUTE, U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES (1998): *Practical Guide for the Diagnosis and Management of Asthma*. NHLB97(4053), Bethesda, p. 1 - 52.
- NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH, NATIONAL HEART, LUNG AND BLOOD INSTITUTE, SECOND EXPERT PANEL (1997): *Guidelines for the Diagnosis and Management of asthma*. NIH 97, No.4051, Rockville, MD, p. 57-122.
- NELSON, H.S., SZEFLER, S.J., MARTIN, R.J. (1991): Regular inhaled beta-agonist treatment in bronchial asthma: beneficial or detrimental? *Am. Rev. Respir. Dis.* **144**, 249 - 250.
- NOONE, K.E. (1999): Feline bronchial asthma. *ACVIM 17<sup>th</sup> Ann. Meeting*, Chicago, p. 548 - 550.
- NORRIS, C.R., GERSHWIN, L.J., DECILE, K.C., BERGHAUS, L. (2002): Urine and bronchoalveolar lavage fluid leukotriene C4, D4 and E4 in experimental feline asthma. *ACVIM 20<sup>th</sup> Ann. Meeting*, Chicago, Dallas, p. 796.
- O'BYRNE, P.M., DOLOVICH, J., HARGREAVE, F.E. (1987): Late asthmatic responses. *Am. Rev. Respir. Dis.* **136**, 740 - 751.
- O'HOLLAREN, M.T. (2001): Treatment of acute asthma: optimizing therapy. *Proc 57<sup>th</sup> Ann. Meeting Am. Acad. of Allergy, Asthma and Immunology*. New Orleans, Louisiana. <http://www.medscape.com/viewarticle/412736>. Update May 11, 2001; letzte Einsichtnahme 3.4.2003.
- PADRID, P. (2000a): Feline asthma. *Diagnosis and treatment*. *Clin. North Am. Small Anim. Pract.* **30**, 1279 - 1293.
- PADRID, P. (2000b): CVT Update: feline asthma. In: BONAGURA, J.D. (ed.): *Kirk's Current Veterinary Therapy XIII: Small Animal Practice*. Saunders, Philadelphia, p. 805 - 809.
- PADRID, P.A., COZZI, P., LEFF, A.R. (1996): Cyclosporine A inhibits airway reactivity and remodeling after chronic allergen challenge in cats. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **154**, 1812 - 1818.
- PADRID, P.A., FELDMAN, B.F., FUNK, K., SAMITZ, E.M., REIL, D., CROSS, C.E. (1991): Cytologic microbiologic and biochemical analysis of bronchoalveolar lavage fluid obtained from 24 healthy cats. *Am. J. Vet. Res.* **52**, 1300 - 1307.
- PADRID, P.A., MITCHELL, R.W., NDUKWU, M.D., SPAETHE, S., SHIOU, B.S., COZZI, P., LEFF, A. (1995a): Cyproheptadine-induced attenuation of type-I immediate-hypersensitivity reactions of airway smooth muscle from immune-sensitized cats.



- Am. J. Vet. Res. 56, 119 - 115.
- PADRID, P., SNOOK, S., FINUCANE, T., SHIUE, P., COZZI, P., SOLWAY, J., LEFF, A.R. (1995b): Persistent airway hyperresponsiveness and histologic alterations after chronic antigen challenge in cats. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 151, 184 - 193.
- PALMQVIST, M., IBSEN, T., MELLEN, A., LÖTVALL, J. (1999): Comparison of the relative efficacy of formoterol and salmeterol in asthmatic patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 160, 244 - 249.
- PAPICH, M.G. (1986): Current concepts in pulmonary pharmacology. *Sem. Vet. Med. Surg. Small Anim.* 1, 289-301.
- PARE, P.D., ROBERTS, C.R., BAI, T.R., WIGGS, B.J. (1997): The functional consequences of airway remodeling in asthma. *Monaldi Arch. Chest. Dis.* 52, 589 - 598.
- PENNOCK, B.E., COX, C.P., ROGERS, R.M., CAIN, W.A., WELLS, J.H. (1979): A noninvasive technique for measurement of changes in specific airway resistance. *J. Appl. Physiol.* 46, 399 - 406.
- PLUMB, D.C. (2002): *Veterinary drug handbook*. 4<sup>th</sup> ed., Iowa State Press, Ames, p. 30 - 33.
- POSTMA, D.S., BLEECKER, E.R., AMELUNG, P.J., HOLROYD, K.J., XU, J., PANHUYSEN, C.I.M., MEYERS, D.A., LEVITT, R.C. (1995): Genetic susceptibility to asthma - bronchial hyperresponsiveness coinherited with a major gene for atopy. *N. Engl. J. Med.* 333, 894 - 900.
- PRESCOTT, S.L., MACAUBAS, C., HOLT, B.J., SMALLACOMBE, T.B., LOH, R., SLY, P.D., HOLT, P.G. (1998): Transplacental priming of the human immune system to environmental allergens: universal skewing of initial T-cell responses toward the Th2 cytokine profile. *J. Immunol.* 160, 4730- 4737.
- RAHMAN, I., MORRISON, D., DONALDSON, K., MACNEE, W. (1996): Systemic oxidative stress in asthma, COPD and smokers. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 154, 1055-1060.
- REED, C.E. (1994): The importance of eosinophils in the immunology of asthma and allergic disease. *Ann. Allergy* 72, 376 - 380.
- RENZ, H. (1998): Immunologische Grundprinzipien der allergischen Entzündung. In: HEPPT, W., RENZ, H., RÖCKEN, M. (Hrsg.): *Allergologie*. Springer, Berlin, S. 26 - 34.
- ROMAGNANI, S. (2000): The role of lymphocytes in allergic disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 105, 399 - 408.
- SCHULMAN, R.L., CROCHIK, S.S., KNELLER, S.K., MCKIER-NAN, B.C. (2002): The pulmonary distribution of a nebulized radiopharmaceutical in awake cats. *ACVIM 20<sup>th</sup> Ann. Meeting*, Chicago, Dallas, p. 796.
- SEARS, M.R., TAYLOR, D.R., PRINT, C.G. (1990): Regular inhaled beta-agonist treatment in bronchial asthma. *Lancet* 33, 1391 - 1396.
- SPITZER, W.O., SUISSA, S., ERNST, P., HORWITZ, R.I., HABBICK, B., COCKCROFT, D., BOIVIN, J.F., MCNUTT, M., BUIST, A.S., REBUCK, A.S. (1992): The use of  $\beta$ -agonists and the risk of death and near death from asthma. *N. Engl. J. Med.* 326, 501 - 506.
- SPORIĆ, R., INGRAM, J.M., PRICE, W., SUSSMAN, J.H., HON-SINGER, R.W., PLATT-MILLS, T.A. (1995): Association of asthma with serum IgE and skin test reactivity to allergens among children living at high altitude. Tackling the dragon's breath. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 151, 1388 - 1392.
- STEINER, J.M., WILLIAMS, D.A. (2000): Feline exocrine pancreatic disease. In: BONAGURA, J.D. (ed.): *Kirk's Current Veterinary Therapy XIII: Small Animal Practice*, Saunders; Philadelphia, p. 701 - 705.
- STEINKE, J.W., BORISH, L. (2001): Th2 cytokines and asthma. Interleukin-4: its role in the pathogenesis of asthma, and targeting it for asthma treatment with Interleukin-4 receptor antagonists. *Respir. Res.* 2, 66 - 70.
- SUTER, P.F., LORD, P.F. (1984): *Thoracic radiography*. Selbstverlag, Weltswil, Switzerland.
- TEKIN, D., SIN, B.A., MUNGAN, D., MISIRILIGIL, Z., YAVUZER, S. (2000): The antioxidative defence in asthma. *J. Asthma* 37, 59 - 63.
- TEN HACKEN, N.H.T., POSTMA, D.S., TIMENS, W. (2003): Airway remodeling and long term decline in lung function in asthma. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 9, 9-14.
- TURNWALD, G.H. (2000): Dyspnea and tachypnea. In: ETTINGER, S.J., FELDMAN, E.C. (eds.): *Textbook of veterinary internal medicine*. 5<sup>th</sup> ed., Saunders, Philadelphia, p. 166 - 169.
- VIGNOLA, A.M., CHANEZ, P., CHAMPBELL, A.M., SOUQUES, F., LEBEL, B., ENANDER, I., BOUSQUET, J. (1998): Airway inflammation in mild intermittent and in persistent asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 157, 403 - 409.
- VIGNOLA, A.M., KIPS, J., BOUSQUET, J. (2000): Tissue remodeling as a feature of persistent asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 105, 1041- 1053.
- VURAL, H., UZUN, K. (2000): Serum and red blood cell antioxidant status in patients with bronchial asthma. *Can. Resp. J.* 7, 476 - 480.
- WEST, J.B. (1987): Obstructive diseases. In: WEST, J.B. (ed.): *Pulmonary pathophysiology-the essentials*. 3<sup>rd</sup> ed., Williams and Wilkins, Baltimore, p. 59 - 91.
- YOUNG, K.M. (1999): Eosinophilic disorders of cats: Assessment of eosinophilopoiesis and activated eosinophils. *ACVIM 17<sup>th</sup> Ann. Meeting*, Chicago, p. 573 - 575.
- ZHOU, Y., MCLANE, M., LEVITT, R.C. (2001): Th2 cytokines and asthma. Interleukin-9 as a therapeutic target for asthma. *Respir. Res.* 2, 80 - 84.

Anschrift des Verfassers:

Dr. Reinhard A. Hirt, Veterinärplatz 1, A-1210 Wien,

e-mail: reinhard.hirt@vu-wien.ac.at