

Aus dem Department für Pathobiologie
der Veterinärmedizinischen Universität Wien

Institut für Parasitologie
(Leiterin: Univ.Prof. Dr.med.vet. Anja Joachim)

**Die Dirofilariose beim Tier
mit dem Fokus auf die Hauskatze – Eine Literaturübersicht**

Diplomarbeit

Veterinärmedizinische Universität Wien

vorgelegt von
Sarah-Maria Riegelneegg

Wien, im Juni 2021

Betreuer: Priv.-Doz. Dr. Hans-Peter Fuehrer

Institut für Parasitologie

Department für Pathobiologie

Veterinärmedizinische Universität Wien

Begutachter:in: Priv.-Doz. Dr.med.vet. Michael Leschnik

Universitätsklinik für Kleintiere

Interne Medizin Kleintiere

Veterinärmedizinische Universität Wien

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Fragestellung.....	1
2. <i>Dirofilaria immitis</i> und <i>Dirofilaria repens</i>	2
2.1. Morphologie, Lebenszyklus und <i>Wolbachia</i>	2
2.2. Vektoren	8
2.3. Wirte	15
2.4. Geografische Verbreitung und Prävalenz in Wirten und Vektoren.....	23
2.4.1. Verbreitungsfaktoren.....	26
3. Ätiologie, Pathogenese und Symptome	33
3.1. Parasit-Wirt-Beziehung	50
4. Diagnose	54
4.1. Direkter Erregernachweis	57
4.2. Indirekter Erregernachweis	60
4.3. Bildgebende Verfahren	63
4.4. Sonstige Diagnostikverfahren	68
5. Therapie, Prophylaxe und Prognose.....	72
5.1. Medikamentöse Therapie	73
5.2. Chirurgische Therapie.....	76
5.3. Prophylaxe.....	77
5.4. Prognose	83
6. Zusammenfassung	85
7. Summary	86
8. Abkürzungsverzeichnis	87
9. Literaturverzeichnis.....	89
10. Danksagung	109

1. Einleitung und Fragestellung

Dirofilariose ist definiert als eine Gruppe von Parasitosen, die vom Genus *Dirofilaria* (*D.*) verursacht und durch Vektoren übertragen werden. Hierbei stellen *D. immitis* und *D. repens* die relevantesten Arten dar. Erstmals beschrieben wurde *D. immitis* im 17. Jahrhundert von einem aus der Lombardei stammenden Adligen namens Francesco Birago, der adulte Würmer im Herzen seines Jagdhundes entdecken konnte. Während *D. immitis* weltweit in bestimmten Klimazonen zu finden ist und sowohl in freier Wildnis, als auch in menschlicher Obhut lebende Katzen- und Hundartige, aber auch den Menschen betrifft, kommt *D. repens* nur in Europa, Asien und Afrika vor. Eine Infektion mit *D. immitis* löst sowohl die canine, als auch die feline kardiopulmonale Dirofilariose aus, während eine Infektion mit *D. repens* die canine und feline subkutane Dirofilariose verursacht. Da jedoch beide Parasiten mehrere Wirte, inklusive den Menschen, befallen können, stellen beide Krankheiten Zoonosen dar, die auf Grund ihrer globalen Verbreitung, Inzidenz und Schwere der klinischen Manifestation seit ihrer Entdeckung vor fast 400 Jahren bis zum heutigen Tag im Fokus der veterinärmedizinischen Wissenschaft stehen (Simón et al. 2012).

Im Zuge dieser Diplomarbeit, die aufgrund der COVID-Maßnahmen zu einer reinen Literaturarbeit wurde, soll ein die neueste Studienlage zusammenfassender Überblick über die Dirofilariose der Katze, hervorgerufen durch *D. immitis* und *D. repens* gegeben werden, die im ersten Fall eine das kardiovaskuläre System betreffende systemische Krankheit darstellt und im zweiten eine subkutane Ausprägung annehmen kann (Lee und Atkins 2010, Simón et al. 2012). Abgehandelt werden sowohl die Morphologie und das Vorkommen genannter Parasiten, deren Lebenszyklen, inklusive Vektoren und Wirten, als auch die mit der Verbreitung in Zusammenhang stehenden Faktoren. Zusätzlich wird die klinische Manifestation beider Krankheiten, kardiopulmonaler und subkutaner Dirofilariose, bei Katzen erörtert, indem die Ätiologie, Pathogenese, Parasit-Wirt-Beziehung und Symptome beschrieben und die zur Verfügung stehenden diagnostischen Methoden, Therapie- und Prophylaxemöglichkeiten aufgezeigt werden, um den korrekten Umgang mit und das Bewusstsein gegenüber diesen, besonders bei der Katze, häufig fehldiagnostizierten Krankheiten zu intensivieren. Ebenso soll das Wissen über die Unterschiede der Dirofilariosen bei Katzen und Hunden helfen, um das Verständnis für diese Parasitosen zu verbessern, um diese einerseits so früh wie möglich erkennen, diagnostizieren und andererseits therapieren oder deren Verbreitung und eine Infektion sogar verhindern zu können (Ciuca et al. 2020).

2. *Dirofilaria immitis* und *Dirofilaria repens*

2.1. Morphologie, Lebenszyklus und *Wolbachia*

D. immitis und *D. repens* sind Filarienarten aus dem Genus *Dirofilaria*, Nematoden der Superfamilie Filarioidea, und zählen aus epizootiologischer und zoonotischer Sicht zu den wichtigsten Filarienarten in Europa (American Heartworm Society 2009, Bocková et al. 2015, Simón et al. 2012). Die erste Beschreibung des Herzwurmes bei Hunden erfolgte von Francesco Birago, einem italienischen Adligen, im Jahr 1626, den er in seiner Abhandlung über die Jagd erwähnte (American Heartworm Society 2001, Czajka et al. 2014). Im Jahr 1856 wurde die Gattung vom amerikanischen Parasitologen Joseph Leidy *Filaria* genannt und schließlich 1911 von den französischen Parasitologen Railliet und Henry in *Dirofilaria*, einen Begriff, der vom lateinischen Wort „dirus“ abstammt und so viel wie schrecklich oder unheilvoll bedeutet, umbenannt (American Heartworm Society 2009, Czajka et al. 2014, Simón et al. 2012). *D. immitis*, auch Herzwurm genannt, ist verantwortlich für die canine und feline kardiopulmonale Dirofilariose, während *D. repens* die canine und feline subkutane Dirofilariose auslöst, wobei beide Arten auch andere Säugetierwirte, inklusive den Menschen, befallen können und die erwähnten Krankheiten somit zu den Zoonosen zählen (Simón et al. 2012). Bei erstgenannter Parasitose kann der Verlauf mit schweren Symptomen einhergehen und diese kommt mit teilweise hoher Prävalenz und Inzidenz weltweit vor (Simón et al. 2012).

Diese Parasiten werden durch Vektoren, die Stechmücken darstellen, auf ihre Endwirte übertragen, das bedeutet, dass sie während ihres Lebenszyklus einen Wirtswechsel durchmachen (Simón et al. 2012). Während der Blutmahlzeit werden die infektiösen Stadien, das dritte Larvenstadium, die sogenannten Larven 3 (L3), die etwa einen Millimeter (mm) lang sind, mit der Hämolymphe der Stechmücken in den Stichkanal und die Haut des Wirts gebracht und wachsen im subkutanen Gewebe dessen bis zu einer Länge von 1,5 mm (Simón et al. 2012). Die erste Häutung von *D. immitis* im Endwirt, von L3 zu L4, findet zirka 312 Tage nach der Infektion (d. p. i.), die zweite, bei der sich präadulte Würmer entwickeln, die rund drei Zentimeter (cm) lang sind, findet 5070 d. p. i. statt (Simón et al. 2012, Venco et al. 2015). Die Adulten erreichen die Geschlechtsreife in Katzen erst nach acht Monaten, die Entwicklung von *D. immitis* dauert bei jenen also, im Vergleich zu Hunden, länger (Simón et al. 2012). Die Weibchen sind larvipar und entlassen das erste Larvenstadium, die Mikrofilarien, in den Blutstrom, damit diese von den Vektoren aufgenommen werden können (Otranto et al. 2013). *D. immitis*, anders als *D. repens*, hat sich an das Blut als Lebensraum angepasst (Bain und Babayan 2003). Die adulten Herzwürmer besitzen eine fadenförmige Erscheinung, die Weibchen sind 250300 mm lang

und weisen einen Durchmesser von 11,3 mm auf, während die Männchen 120200 mm lang sind und einen Durchmesser von 0,70,9 mm aufweisen (Simón et al. 2012). Bei einer Infektion von Katzen sind die adulten *D. immitis*-Würmer insgesamt kürzer, weisen eine geringere Lebenserwartung von maximal zwei Jahren auf, wobei diese beim Hund generell bis zu sieben Jahre alt werden könnten, und die Weibchen produzieren meist keine Mikrofilarien, was man dann als sogenannte okkulte Infektion bezeichnet (Simón et al. 2012). Diese Art der Infektion tritt bei ca. 20 % der Katzen, trotz Vorliegen von geschlechtsreifen weiblichen und männlichen Würmern auf, kann allerdings auch auf Grund des geringen Alters der weiblichen Adulten, von eingeschlechtlichen Infektionen und der Immunreaktion des Wirts entstehen (McCall et al. 2008, Simón et al. 2012).

Wenn Mikrofilarien produziert werden, leben diese im Blutstrom, vor allem in den kleinsten Lungengefäßen, deren Anzahl ist bei Katzen meist gering und, da sie rasch vom Immunsystem des Wirts eliminiert werden, sind diese nur kurz im Blut vorhanden, obwohl sie generell eine Lebenserwartung von zirka zwei Jahren besitzen würden (Simón et al. 2012). Die Mikrofilarien von *D. immitis* weisen eine Länge von 290330 Mikrometern (μm), einen Durchmesser von 57 μm , einen geraden Schwanz und ein spindelförmiges Kopfende auf (Simón et al. 2012). In zwei Studien mit Katzen konnte eine tageszeitliche Veränderung der Anzahl an Mikrofilarien im Blut bei mit *D. immitis* infizierten Katzen gefunden werden. Die höchste Konzentration konnte in den Abendstunden, wie auch bei Hunden beobachtet, festgestellt werden und es wurde eine nächtliche subperiodische Periodizität, ein kontinuierliches Vorhandensein der Mikrofilarien im Blut mit Perioden von niedriger, die untermittags, und höherer Dichte, die nachts auftreten, nachgewiesen (Di Cesare et al. 2013, Hayasaki et al. 2003, Nogami et al. 2000). In Japan wurde bei einer Katze, die experimentell mit L3 von *D. immitis* infiziert wurde, ein Peak um neun Uhr abends festgestellt, bei zwei anderen, die ebenfalls in Japan durch chirurgische subkutane Transplantation von unreifen adulten Herzwürmern (L5) infiziert wurden, um zehn Uhr (Hayasaki et al. 2003, Nogami et al. 2000). Bei Hunden in Rumänien konnte um ein Uhr nachts die höchste Mikrofilarienanzahl von *D. immitis* und *D. repens* gemessen werden, von *D. repens* in England zwischen 223 Uhr, in Italien ebenfalls in der Nacht (Di Cesare et al. 2013, Ionică, Matei, D'Amico, Bel et al. 2017). Höchstwerte an Mikrofilarien von *D. immitis* wurden in Hunden in England um 18 Uhr, in Korea zwischen 1921 Uhr und in Tansania um 23 Uhr nachgewiesen (reviewed in Ionică, Matei, D'Amico, Bel et al. 2017, Rhee et al. 1998).

In der Studie von Nogami et al. (2000) konnte allerdings die biologische und immunologische Stimulation des Wirts, durch die in natürlichen Infektionen mit der Zeit stattfindende Infiltration

der Organe des Wirts durch die Larven, auf Grund der künstlichen Inokulation, nicht stattfinden, was zu einer Beeinflussung des Untersuchungsergebnisses geführt haben könnte (Hayasaki et al. 2003, Nogami et al. 2000). Die Ursachen für die erwähnte Periodizität sind noch nicht eindeutig geklärt, es haben sich jedoch zwei Theorien herauskristallisiert (Ionică, Matei, D'Amico, Bel et al. 2017). Einerseits wird angenommen, diese stelle eine evolutionäre Adaption von Filarien dar, um die Aufnahme von Mikrofilarien in den Zeiträumen der höchsten Vektoraktivität zu maximieren, da die Peaks in verschiedenen Regionen zu unterschiedlichen Uhrzeiten sind und andererseits könnte diese eine Anpassung an den 24-Stunden Rhythmus des Wirtes sein und von intrinsischen Faktoren abhängen (Ionică, Matei, D'Amico, Bel et al. 2017, Nogami et al. 2000). Bei Hunden, die experimentell mit *D. immitis* infiziert und gezwungen wurden unter Tags zu schlafen und nachts aktiv zu sein, konnte eine Verschiebung der Konzentration von Mikrofilarien festgestellt werden (Aoki et al. 2001). Die Mikrofilariämie von *D. immitis* und *D. repens* stieg bei anästhesierten Hunden bei gleichzeitiger Infektion mit beiden Parasiten in einer Studie, durch einen sinkenden Sauerstoffpartialdruck und Hyperventilation, während in einer anderen ein Absinken der Körpertemperatur einen Abfall der Konzentration bedingte (Aoki et al. 2001, reviewed in Ionică, Matei, D'Amico, Bel et al. 2017). Eine Reduktion der Körpertemperatur, ein Anstieg des Kohlendioxidpartialdrucks, Abfall des Sauerstoffpartialdrucks und des Blut-pH, sowie eine geringere Aktivität von Nieren und Nebennieren finden ebenfalls während des Schlafs statt und könnten einen Einfluss auf die Mikrofilariämie haben (Ionică, Matei, D'Amico, Bel et al. 2017).

Die adulten *D. repens*-Würmer sind kürzer als die adulten *D. immitis*, die Weibchen besitzen eine Länge von 100170 mm und einen Durchmesser von 4,66,3 mm, während die Männchen 5070 mm lang sind und einen Durchmesser von 3,74,5 mm aufweisen (Simón et al. 2012). Die Mikrofilarien von *D. repens* sind 350385 µm lang, haben einen Durchmesser von 78 µm und besitzen einen gewundenen, eingerollten Schwanz und ein abgerundetes Kopfende (Simón et al. 2012). Bei Hunden mit Infektionen mit *D. repens* wurde (wie ebenfalls bei *D. immitis* bei Hunden und Katzen) eine nächtliche subperiodische Periodizität von Mikrofilarien festgestellt, wobei die Anzahl derer pro Milliliter in den Proben, die am Abend gesammelt wurden, am höchsten war (Di Cesare et al. 2013, Hayasaki et al. 2003, Nogami et al. 2000). Dieses Phänomen könnte in der Nachtaktivität des effizientesten Überträgers von *D. repens*, der Stechmückenart *Culex (Cx.) pipiens*, oder wie auch bei *D. immitis* in intrinsischen Einflussfaktoren, wie Lichtreizen, begründet sein (Di Cesare et al. 2013).

Um den Lebenszyklus zu vervollständigen, gelangen die Mikrofilarien von *D. immitis* und *D. repens*, die sich im Endwirt entwickelt haben, durch eine erneute Blutmahlzeit in die Stechmücken (Simón et al. 2012). Nach zirka 24 Stunden erreichen die aufgenommenen Mikrofilarien die Malphigischen Gefäße, die Exkretionsorgane der Stechmücken, häuten sich dort 810 d. p. i. zur L2 und etwa drei Tage später zur L3 (Ledesma und Harrington 2011, Simón et al. 2012). Die Entwicklung der infektiösen L3-Stadien ist temperaturabhängig, diese wandern anschließend durch die Körperhöhle des Moskitos in Richtung Mundwerkzeuge, um dort bis zur nächsten Blutmahlzeit und Übertragung auf den Endwirt, die durch positive Thermotaxis stattfindet, zu verweilen (Ledesma und Harrington 2011, Simón et al. 2012). Beim Saugakt selbst geben die Stechmücken eine geringe Menge Hämolymphe ab, wodurch die Bewegung der Larven über die Haut und in den Wirten gefördert wird (Ledesma und Harrington 2011). Für die Vektoren selbst ist die Wanderung der Parasiten in die Malphigischen Gefäße und zu den Mundwerkzeugen lebensgefährlich, da die Entwicklung einer großen Larvenanzahl die Malphigischen Gefäße zerstört und in einer hohen Mortalitätsrate der Stechmücken resultiert (Carvalho et al. 2008, Simón et al. 2012). Deswegen können diese die Anzahl der Larven, mittels humoraler und zellulärer Immunantwort, Antigenerkennung oder antimikrobieller Polypeptide, wie Defensin, das in der Hämolymphe von Stechmücken gefunden wurde, eingrenzen (Carvalho et al. 2008, Simón et al. 2012). Zudem sind die Stechmücken zu weiteren Abwehrmechanismen in der Lage, wie der Einkapselung und Melanisierung von *D. immitis*, letztere schließt mit der Bildung einer membranartigen Struktur an der äußeren Zone der Zellkapsel ab (Simón et al. 2012). Außerdem besitzen die Vektoren spezielle Mundwerkzeuge, die die Larven mechanisch zerstören können, und die Fähigkeit zur Sekretion von Molekülen, die zur Lyse der Epikutikula der Würmer führen, und zur Blutkoagulation, wodurch die Mikrofilarien im Verdauungsapparat verbleiben und eine Wanderung in die Malphigischen Gefäße verhindert wird (Simón et al. 2012). Dieser Schlundapparat besteht aus cibarialen Zähnen und Dornen, die in den Pharynx hineinreichen und zur mechanischen Zerstörung der aufgenommenen Larven beitragen (Simón et al. 2012).

Beide *Dirofilaria*-Arten sind selbst Wirte für symbiotische Bakterien der Gattung *Rickettsia*, Genus *Wolbachia*, die erstmals 1924 als *Rickettsia*-ähnliche Mikroorganismen von Hertig und Wolbach in der Stechmücke *Cx. pipiens*, im Jahr 1970 in *D. immitis* als bakterienähnliche Körperchen beschrieben und 1995 als Bakterien der Ordnung Rickettsiales identifiziert wurden (Hertig und Wolbach 1924, Kramer und Genchi 2014, Simón et al. 2012). *Wolbachia pipientis*, ein obligat intrazelluläres Gram-negatives α -Proteobakterium, kommt isoliert oder in Clustern

in allen Stadien von *Dirofilaria* vor und wird vertikal, über die weibliche Keimbahn, auf die Nachkommen übertragen (American Heartworm Society 2019b, Bouchery et al. 2013, Simón et al. 2012). Diese Bakterienart wurde nicht nur in *Dirofilaria*, sondern auch in anderen Arten der Subfamilie Onchocercidae, wie den Onchocercinae, gefunden, wo sie in der Epithelschicht der somatischen Gonaden und Darmwand nachgewiesen werden konnte (Bouchery et al. 2013, Simón et al. 2012). Zusätzlich wurde ein Fund dieses Bakteriums in anderen Organismen, wie Hexapoden, Crustaceen und Cheliceraten, jedoch in keiner anderen Familie der Nematoden, außer den bereits erwähnten Onchocercidae, belegt (Bouchery et al. 2013, Simón et al. 2012). *Wolbachia* leben in Symbiose mit den Organismen, die sie besiedeln, wobei im Fall der symbiotischen Beziehung zu Filarien, diese Aminosäuren für das bakterielle Wachstum zur Verfügung stellen, während *Wolbachia*, durch den Einfluss auf Häutung und Embryogenese, an der Entwicklung der Filarien beteiligt und, durch die Produktion von Metaboliten wie Häm, Nukleotiden und Riboflavin, für deren Langzeitüberleben verantwortlich ist (Kramer und Genchi 2014, Simón et al. 2012). Ebenfalls lässt sich eine Beteiligung der Bakterien an der Zellteilung und Energiegewinnung von Herzwürmern erkennen, da sie Purine und Pyrimidine synthetisieren können (Kramer und Genchi 2014).

Besonders zahlreich wurde *Wolbachia* in den L3 und L4 von *Dirofilaria*, die sich in Vertebraten entwickeln, gefunden, wo sie sich in Epithelleisten der Hypodermis von Adulten beider Geschlechter und im Genitalapparat der Weibchen aufhielten, weswegen ihnen eine essentielle Rolle für die Larvalentwicklung und Vermehrung der Adulten zugeschrieben wird (Simón et al. 2012). Nicht nur *Dirofilaria* selbst, sondern auch deren Vektoren, die Stechmücken, werden von *Wolbachia* „parasitiert“, so wurde das Bakterium zum Beispiel in Arten wie *Cx. pipiens*, *Cx. quinquefasciatus* und *Aedes (Ae.) albopictus* gefunden (Hertig und Wolbach 1924, reviewed in Shaikevich et al. 2019, Werren et al. 2008). *Wolbachia* kann eine Infektion der Stechmücken mit *Dirofilaria* nicht verhindern, da sowohl in mit *Wolbachia* infizierten, als auch in nicht infizierten Culiciden *Dirofilaria*-DNA nachgewiesen wurde (Shaikevich et al. 2019). Die meisten Mückenarten, die keine Infektion mit *Wolbachia* aufwiesen, zeigten im Vergleich zu solchen, die schon infiziert waren, ein höheres epidemiologisches Potenzial für die Übertragung von *Dirofilaria* (Shaikevich et al. 2019). Bisher wurde nur in drei Studien eine gleichzeitige Infektion von Stechmücken mit *Wolbachia* und *Dirofilaria* in natürlichen Populationen durchgeführt, weswegen keine allgemeingültige Aussage über den Effekt einer Koinfektion in Bezug auf die Vektorkompetenz getroffen werden kann (Shaikevich et al. 2019). Eine vollständige Larvenentwicklung von *D. immitis* bis zum infektiösen L3-Stadium konnte in *Coquillettidia (Cq.)*

richiardi nur bei Proben, die nicht zusätzlich mit *Wolbachia* infiziert waren, gefunden werden (Shaikevich et al. 2019).

Der Häutungsprozess von *Dirofilaria* wird von *Wolbachia* insofern beeinflusst, als dass diese die Häm-Gruppe für Cytochrom P450 beisteuern, das für die Steroidhormonsynthese von Ecdysteroiden essentiell ist, die, ähnlich wie in Insekten, die Häutung regulieren. Ein Rezeptor für 20-Hydroxyecdysol, auch Ecdysteron genannt, das für den Häutungsprozess benötigt wird, wurde nur in Filarien gefunden, die einen Stechmücken-Vektor haben. Zusätzlich wurden die Hormone Ecdysteron und Ecdysol frei im Reproduktionstrakt und der Körperwand von *D. immitis* gefunden, wobei allerdings noch nicht bewiesen werden konnte, dass diese Moleküle von ihnen selbst hergestellt werden können. Die Kutikula von adulten *Dirofilaria* besteht aus einer kortikalen Hülle, die in eine Außenschicht, die amorphe und osmophile Epikutikula, und eine Innenschicht, die einer dreischichtigen Zellmembran ähnelt, geteilt ist. Zwischen diesen Schichten befinden sich Kollagenfasern und keratinähnliches Material, das zur Flexibilität der Würmer beiträgt. Die Epikutikula ist für Wasser, bestimmte Ionen, Nichtelektrolyte und organische Substanzen permeabel und besitzt zur Oberfläche hin eine Glykokalyx. Mit jeder Häutung, an deren Prozess Proteasen, wie die Transglutaminase und Cysteinprotease, beteiligt sind, entsteht eine neue Kutikula mit eigener Struktur und eigenem Kollagenprofil, das im Fall von L3 und 4 dreischichtig ist (Simón et al. 2012). Inhibitoren dieser Enzyme, wie auch eine Elimination von *Wolbachia*, könnten die Häutung zum Stillstand bringen, sodass eine Entwicklung der Würmer zu Adulten nicht mehr stattfinden kann (Simón et al. 2012).

Die Energiegewinnung der adulten *Dirofilaria* erfolgt durch homolaktische Fermentation, bei der Laktat das Hauptprodukt, bzw. das einzige Produkt der Glykolyse darstellt, weswegen gefolgert wird, dass deren Metabolismus überwiegend anaerob stattfindet. Sie besitzen einen funktionellen Verdauungstrakt, den Mikrofilarien, die ihre Energie durch aerobe Glykolyse erzeugen, im Gegensatz dazu nicht besitzen. Adulte Würmer benötigen somit Sauerstoff für deren Beweglichkeit, nicht jedoch deren Überleben. Bei den L3 findet die Entwicklung eines funktionellen Verdauungstraktes erst im Endwirt statt, während er im Vektor noch keine Nährstoff verarbeitende Funktion besitzt. In Adulten findet die Nährstoffaufnahme über den Verdauungstrakt und die Kutikula statt, wodurch selektiv D-Glukose und einige Vorstufen von Aminosäuren (AS), die die Würmer benötigen, aufgenommen werden, während diese bei Mikrofilarien ausschließlich transkutikular geschieht, wobei nur Glukose, einige AS und RNA-Vorstufen absorbiert werden. Mit dem Wissen über die für *Dirofilaria* lebensnotwendigen Moleküle könnten

neue mögliche Therapieansätze durch Manipulation der Energiegewinnung entstehen, allerdings ist dieser Bereich noch wenig erforscht und sollte genauer untersucht werden (Simón et al. 2012).

2.2. Vektoren

Als Vektoren, Überträger, für *Dirofilaria* können über 70 Spezies innerhalb der Stechmücken (Familie Culicidae) dienen, die wiederum in zwei Unterfamilien, Culicinae und Anophelinae, gegliedert werden (Simón et al. 2012). Innerhalb der Culicinae können die Gattungen *Aedes*, *Ochlerotatus* (*Och.*), *Culex*, *Culiseta*, *Coquillettidia*, *Armigeres* und *Psorophora*, innerhalb der Anophelinae die Gattung *Anopheles* (*An.*), Dirofilarien durch den Stechakt an unterschiedliche Wirte, sowohl Tiere, als auch Menschen, übertragen (Becker et al. 2014, Čabanová et al. 2018, reviewed in Shaikevich et al. 2019, Simón et al. 2012, Venco et al. 2015, Zittra, Joachim, Führer 2015). Es wird angenommen, die Hauptvektoren für die Übertragung von Dirofilarien, sind *Ae. vexans*, *Cx. pipiens* complex und *Ae. albopictus* (Capelli et al. 2013, reviewed in Otranto et al. 2015). Allerdings muss bezüglich der Stechmücken zwischen einer vorhandenen Anfälligkeit gegenüber *Dirofilaria*, also mit solchen infiziert werden zu können, und der tatsächlichen Fähigkeit als geeigneter Vektor zu dienen, unterschieden werden (Ledesma und Harrington 2011). Nach Scoles (1998) hat ein Vektor mehrere Kriterien zu erfüllen und Eigenschaften aufzuweisen, um als kompetenter Überträger zu gelten (reviewed in Carvalho et al. 2008). Eine Stechmücke muss die Fähigkeiten aufweisen einer Infektion, unabhängig von der Parasitenlast, stand zu halten, lange genug zu überleben, um eine Larvenentwicklung bis zum für die Wirte infektiösen Stadium zu gewährleisten, sich vom Blut derer ernähren zu können, an die geografische Lage angepasst und in ausreichender Häufigkeit vertreten zu sein und zusätzlich mehrere Populationsmaxima innerhalb eines Jahres zu besitzen (reviewed in Carvalho et al. 2008). Die Vektorkompetenz einer Moskito-Art für *Dirofilaria* bezieht sich auf den Umstand, mit diesen infiziert werden zu können und diese bis zur L3 im Körper behalten zu können, während der sogenannte „vector efficiency index“ (VEI) nach Kartman (1954) als Vergleich der Vektorkompetenz verschiedener Stämme und Spezies dienen soll (reviewed in Ledesma und Harrington 2011). Dieser wird mittels Division des Mittelwertes der Anzahl aufgenommener Mikrofilarien geteilt durch den Mittelwert der Anzahl an in den Stechmücken gefundenen L3 nach einem Zeitraum von 15 Tagen berechnet (reviewed in Ledesma und Harrington 2011).

Obwohl zahlreiche Spezies als potenzielle Überträger für *Dirofilaria* in Frage kommen, unterscheiden sich deren Eigenschaften und Kompetenz als Vektoren zu wirken deutlich, während

diese von verschiedenen Faktoren abhängig sind (Ledesma und Harrington 2011). In einigen Stechmückenarten haben sich Mechanismen, zum Schutz vor einer Infektion mit *Dirofilaria* oder Kontrolle dieser, entwickelt, wie beispielsweise die Fähigkeit Mikrofilarien mit speziellen Mundwerkzeugen bei der Aufnahme mechanisch zerstören zu können, oder Immunreaktionen, wie die antikoagulatorische Aktivität der im Mückenspeichel enthaltenen Proteine auf den Mikrofilarien beinhaltenen Bolus, oder andere Abwehrreaktionen gegen die Larven (Ledesma und Harrington 2011). All diese Mechanismen und deren Ausprägung nehmen auf die Vektorkompetenz und den VEI Einfluss, wodurch sich eine komplexe, von mehreren Faktoren abhängende Wechselwirkung ergibt und demzufolge der Beweis eines tatsächlich kompetenten Vektors schwierig zu erbringen ist (Ledesma und Harrington 2011). Deshalb konnte nur in einigen Fällen die tatsächliche Vektorkapazität der betreffenden Art bewiesen werden, während die Identifikation vieler Vektorarten auf dem Auffinden von *Dirofilaria*-DNA, und gleichzeitigem Vorkommen von Dirofilariose im jeweiligen Gebiet, beruhen (Morchón et al. 2012). Hinzu kommt die Tatsache, dass die Vektoreigenschaften der einzelnen Spezies von geografischen Bedingungen abhängig sind und nicht universell gelten (Morchón et al. 2012).

Die Aktivität dieser Culicidae ist in Europa auf die Periode zwischen Frühling und Herbst limitiert, wobei sich Unterschiede im Aktivitätsmuster innerhalb eines Tages ergeben, während sich in Südamerika teilweise ein anderes Muster abzeichnet (Morchón et al. 2012). So sind in Europa vorkommende Arten wie *Cx. pipiens*, die gemeine Stechmücke, und einige Vertreter des Genus *Anopheles* nachtaktiv, wogegen *An. maculipennis* und *Ae. albopictus* tag- oder dämmerungsaktiv sind und wieder andere Arten, wie *Ae. caspius*, zwei Aktivitätspeaks, den ersten während der Morgen- und den zweiten während der Abenddämmerung, aufweisen (Morchón et al. 2012). Bei den zwei wichtigsten Vektoren in Südamerika konnten in wärmeren Monaten des Jahres zwei Peaks festgestellt werden, wobei eine Art ebenfalls einen Peak in kälteren Monaten aufwies, was für das ganzjährige Vorkommen dieser Spezies spricht (Labarthe und Guerrero 2005). Verschiedenheiten innerhalb den einzelnen Gattungen gibt es auch bezüglich des Stech- und Flugverhaltens und der Wirtspräferenz (Becker et al. 2014, Bocková et al. 2015).

Innerhalb der Gattung *Aedes* können die Arten *Ae. aegypti*, *Ae. albopictus*, *Ae. caspius*, *Ae. crucians*, *Ae. notoscriptus*, *Ae. ochlerotatus*, *Ae. punctipennis*, *Ae. punctor*, *Ae. scapularis*, *Ae. sierrensis*, *Ae. taeniorhynchus*, *Ae. triseriatus* und *Ae. vexans* *D. immitis* übertragen (Demirci et al. 2020, Simón et al. 2012). Gleichzeitig können *Ae. aegypti*, *Ae. albopictus* und *Ae. vexans* auch als Überträger von *D. repens* wirken (Čabanová et al. 2018, Simón et al.

2012). *Ae. vexans* ist fast weltweit verbreitet und kommt unter anderem in Rumänien, Italien, Spanien, Deutschland, Österreich und Tschechien vor und wurde in der Türkei und Slowakei, gefolgt von *Cx. pipiens* complex, am häufigsten, in Deutschland am zweithäufigsten, gefunden (Čabanová et al. 2018, Demirci et al. 2020, Ionică, Zित्रa et al. 2017, Lebl et al. 2015, Rudolf et al. 2014, Yildirim et al. 2011). In der Türkei stellt sie vermutlich den wichtigsten Vektor für *Dirofilaria* dar (Yildirim et al. 2011). Diese Stechmückenart ist tag- und dämmerungsaktiv, bevorzugt Überschwemmungsgebiete und ist sowohl mammalo-, als auch anthropophil, ernährt sich folglich von Blut von Säugetieren und des Menschen (Becker et al. 2014). Neben *Ae. vexans* wurden in Europa auch in *Ae. caspius*, *Ae. albopictus* und *Ae. geniculatus* infektiöse L3-Stadien von *Dirofilaria* gefunden (Shaikevich et al. 2019).

Das Auftreten gebietsfremder Arten, sogenannter „alien species“, spielt in Europa und Amerika eine immer bedeutendere Rolle in der Verbreitungsdynamik (Simón et al. 2017). Beispielsweise die Einschleppung von drei für *Dirofilaria* kompetenten Vektoren wie *Ae. albopictus*, der Asiatischen Tigermücke, nach Europa und Amerika, von *Ae. koreicus*, der Koreanischen Buschmücke, nach Italien und in die Schweiz und von *Ae. japonicus*, der Asiatischen Buschmücke (Simón et al. 2017). Die Ausbreitung von *Ae. koreicus*, seit dem ersten Fund in 2008, spielt nicht nur in Italien und der Schweiz, sondern auch in Belgien eine Rolle, wo sie sich bereits etabliert zu haben scheint (Versteirt et al. 2009). *Ae. albopictus* wurde 1979 in Albanien zum ersten Mal, außerhalb ihres natürlichen Lebensraums in Asien, gefunden und ist heutzutage gleichzeitig mit *Cx. pipiens* und *An. maculipennis* vermutlich einer der wichtigsten Vektoren zur Verbreitung von *Dirofilaria* im Mittelmeerraum (Becker et al. 2014, Cancrini et al. 2003, Kronefeld et al. 2014). Diese Art wirkt zum Beispiel in Italien seit einigen Jahren nach der Etablierung in 1990 als natürlicher, effizienter, Überträger von *D. immitis* (Becker et al. 2014, Cancrini et al. 2003, Kronefeld et al. 2014). In südlichen Gebieten ist diese Spezies den ganzen Tag und das ganze Jahr über aktiv und ernährt sich in urbanen Gegenden vorwiegend von menschlichem Blut, während sie sich in ländlichen Gebieten ebenfalls von equinem und caninem Blut zu ernähren scheint (Otranto et al. 2013, Valerio et al. 2010). Eine weiter nördlichere Ausbreitung von *Ae. albopictus* innerhalb Europas über weite Teile Frankreichs und Deutschlands, in den Norden der Vereinigten Staaten von Amerika (USA), innerhalb Ostafrikas und Südamerikas binnen der nächsten 30 Jahre wird angenommen (Benedict et al. 2007, Kraemer et al. 2019). Auch nördlich gelegene Regionen Frankreichs, Deutschlands und auch die Niederlande sind, im Gegensatz zu Schweden, wo eine Etablierung eher unwahrscheinlich ist, vermutlich als Habitat geeignet (Benedict et al. 2007, Kraemer et al.

2019). Die genannte Stechmückenart wurde auch in der Schweiz, jedoch nur südlich der Alpen und in Russland entlang der Küste des Schwarzen Meeres am häufigsten, im Vergleich zu anderen Arten, gefunden (Shaikevich et al. 2019, Wagner et al. 2018).

Andere Arten der Gattung *Aedes*, wie die Gelbfiebermücke, *Ae. aegypti*, war im frühen 20. Jahrhundert im Süden Europas und in Hafenstädten im Mittelmeerraum, beispielsweise in Syrien, dem Libanon, der Türkei, in Griechenland, dem früheren Jugoslawien, in Italien, Korsika, Frankreich, und Spanien weit verbreitet und stellt einen potenziellen Vektor in Amerika dar (Morchón et al. 2012). Auch in Argentinien wurde diese Art mit *D. immitis* infiziert gefunden, allerdings ohne infektiöse Stadien zu beinhalten (Vezzani et al. 2011). Zusätzlich zu *Ae. aegypti* wurde in Russland auch in *Ae. geniculatus*, *Ae. intrudens*, *Ae. communis*, *Ae. cantans*, die häufigste Art in den gemäßigten Klimazonen Russlands, und zum ersten Mal in *Ae. cataphylla*, *Ae. cinereus*, *Ae. excrucians* und *Ae. leucomelas* *Dirofilaria* gefunden (Shaikevich et al. 2019). In den letzten vier genannten Arten konnte keine vollständige Larvenentwicklung bis zum infektiösen Stadium stattfinden, wogegen in *Ae. intrudens*, *Ae. communis* und *Ae. cantans* L3-Stadien nachgewiesen werden konnten (Shaikevich et al. 2019). Eine Identifikation von sowohl *D. immitis*, als auch *D. repens* erfolgte in Russland in *Ae. cantans*, *Ae. intrudens* und *Ae. geniculatus*, wogegen in Moldawien in *Ae. cantans* und *Ae. geniculatus* nur *D. repens* nachgewiesen werden konnte (Shaikevich et al. 2019, Şuleşco, Thien et al. 2016). Eine Rolle in lokalen Übertragungszyklen von *Dirofilaria* kann *Ae. geniculatus*, trotz der meist eher geringen Häufigkeit, auf Grund der in experimentellen Infektionen mit *D. immitis* und *D. repens* bewiesenen Tatsache, dass sich infektiöse L3 entwickeln konnten, spielen (Silaghi et al. 2017). Diese Fähigkeit, eine Larvenentwicklung unterstützen zu können, in Kombination mit dem sehr aggressiven mammalophilen Stechverhalten, sollte Anstoß zur weiteren Untersuchung der möglichen Bedeutung von *Ae. geniculatus* als kompetenter Vektor geben (Silaghi et al. 2017).

Eine weitere Spezies innerhalb der Gattung *Aedes*, *Ae. detritus*, wurde in Portugal mit *D. immitis* infiziert gefunden, in der sich die Larven bis zur L3 entwickeln konnten (Ferreira et al. 2015). In *Ae. annulipes* wurde in Ungarn *D. repens* identifiziert und weiters enthält eine Untergattung von *Aedes*, *Ochlerotatus* (*Och.*), ebenfalls Arten, beispielsweise *Och. sticticus*, in der in der Slowakei sowohl *D. repens*, als auch *D. immitis* und in Serbien nur *D. repens* nachgewiesen wurde (Čabanová et al. 2018, Kemenesi et al. 2015, Kurucz et al. 2016). Čabanová et al. (2018) wiesen in ihrer Studie *Dirofilaria* zum ersten Mal in einer anderen Art als *Ae. vexans* in der Slowakei nach (Čabanová et al. 2018). Sowohl *Ae. vexans*, als auch *Och. sticticus* sind

mammalophil und anthropophil (Čabanová et al. 2018, Kurucz et al. 2016). Ebenfalls *Och./Ae. caspius* wurde unter anderem in Ungarn, Italien, Portugal und Serbien, mit *D. immitis* infiziert, in Moldawien mit *D. repens*, nachgewiesen (Ferreira et al. 2015, Kurucz et al. 2016, Latrofa et al. 2012, Șuleșco, Thien et al. 2016, Zित्रa, Kocziha et al. 2015). *Och./Ae. taeniorhynchus*, die am häufigsten in Südamerika vorkommende Art, und *Och./Ae. scapularis* wurden in Brasilien als primäre Vektoren für *D. immitis* gefunden, während *Cx. quinquefasciatus* einen sekundären darstellt, da weniger infektiöse Larven in dieser Art gefunden wurden (Labarthe et al. 1998a, 1998b, Labarthe und Guerrero 2005).

Auch die Gattung *Culex* (*Cx.*) besitzt einige Vertreter, wie *Cx. annulirostris*, *Cx. incidens*, *Cx. pipiens* complex, *Cx. quinquefasciatus* und *Cx. theileri*, die Vektorkapazitäten für *D. immitis* besitzen (American Heartworm Society 2019a, Simón et al. 2012). Stechmücken dieser Gattung können am häufigsten, im Vergleich zu anderen, in urbanen Regionen gefunden werden und besitzen keine ausgeprägte Wirtsspezifität (American Heartworm Society 2019a, Simón et al. 2012). Die Häufigkeit des Genus *Culex*, im Gegensatz zu anderen Gattungen, war in einer deutschen, einer österreichischen und einer länderübergreifenden Studie innerhalb Europas am größten (Kronefeld et al. 2014, Lebl et al. 2015, Möhlmann et al. 2017). In der länderübergreifenden Studie wurde in verschiedenen Breitengraden und Habitaten in Schweden, den Niederlanden und Italien Proben gesammelt, wobei *Culex* (61,6 %) am häufigsten, gefolgt von *Aedes* (29,4 %), *Culiseta* (4,7 %), *Anopheles* (3,2 %), *Coquillettidia* (1,0 %) und *Uranotaenia* (0,2 %), identifiziert wurde (Möhlmann et al. 2017). *Cx. pipiens* complex, die gemeine Stechmücke, kommt in endemischen Gebieten in Europa und Asien vor, wurde in einer insgesamt drei Länder, Schweden, Niederlande und Italien, umfassenden Studie mit 51,5 % und auch in Moldawien am häufigsten gefunden (Möhlmann et al. 2017, Șuleșco, Thien et al. 2016). In einigen Ländern Europas, Asiens und Amerikas stellt diese Art einen natürlichen Vektor für *Dirofilaria* dar, in Europa ist *Cx. pipiens* Biotyp *pipiens* sogar der Hauptüberträger (Morchón, Bargues et al. 2007, Otranto et al. 2013). In einem Moskito dieser Art wurde in Spanien infektiöse L3-Stadien von *D. immitis* gefunden, wodurch auf eine Unterstützung der Entwicklung von *Dirofilaria* geschlossen werden kann (Bravo-Barriga et al. 2016). Hingegen kann laut einer Studie in Madeira, Portugal, in *Cx. pipiens* Biotyp *molestus* weder eine experimentelle, noch eine natürliche, vollständige Entwicklung von *D. immitis* stattfinden, obwohl 2015 in jener Art in Portugal DNA von *D. immitis* gefunden wurde (Ferreira et al. 2015, reviewed in Shaikevich et al. 2019). Da diese Spezies während der gesamten Sommermonate aktiv ist, die Häufigkeit positiv mit der menschlichen Bevölkerungsdichte korreliert, diese sogar in

dicht besiedelten Städten wie etwa Wien am häufigsten gefunden wurde, und zusätzlich äußerst anthropophil ist, stellt sie einen, die Übertragung von *Dirofilaria* stark beeinflussenden, bedeutenden Vektor dar (American Heartworm Society 2019a, Lebl et al. 2015, Morchón, Bargaes et al. 2007, Simón et al. 2012). Die Wirtspräferenz von *Cx. pipiens* Biotyp *pipiens* hingegen ist ornithophil, diese Art ernährt sich vom Blut vieler verschiedener Vogelarten (Gomes et al. 2013). Außerdem besitzt der *Cx. pipiens* complex eine ausgesprochene Adaptierungsfähigkeit an Umweltbedingungen, da sie nahezu jegliche Wasseransammlungen als Brutplatz verwenden können und zusätzlich während einer langen saisonalen Periode aktiv sind (Bravo-Barriga et al. 2016). In Deutschland, Belarus und Argentinien wurden in *Cx. pipiens/torrentium* DNA von *D. immitis* identifiziert, die in Deutschland vermutlich die erste lokale Infektion darstellt (Kronefeld et al. 2014, Şuleşco, Volkova et al. 2016, Vezzani et al. 2011). *Cx. pipiens* complex wurde auch in Ungarn, der Türkei und Spanien für *D. immitis*, in Italien für *D. repens* und in der Slowakei als potenzieller Vektor für beide *Dirofilaria*-Arten gefunden (Čabanová et al. 2018, Demirci et al. 2020, Kronefeld et al. 2014, Morchón, Bargaes et al. 2007, Yildirim et al. 2011, Zittra, Kocziha et al. 2015).

Weitere Vertreter der Gattung *Culex*, wie *Cx. modestus*, in Russland, und *Cx. theileri*, konnten mit *D. immitis* und *D. repens* infiziert identifiziert werden (Shaikovich et al. 2019). Auch in Ungarn wurde in einem Individuum der Art *Cx. modestus* DNA von *D. repens* gefunden (Zittra, Kocziha et al. 2015). *Cx. theileri* wurde in Spanien, der Türkei und in Madeira, Portugal, wie auch am portugiesischen Festland, hier sogar als häufigste Art, mit *Dirofilaria* infiziert gefunden und stellt besonders in Spanien einen bedeutsamen Vektor dar (American Heartworm Society 2019a, Demirci et al. 2020, Ferraguti et al. 2016, Ferreira et al. 2015, Morchón et al. 2012, Shaikovich et al. 2019). In dieser Stechmückenart wurden auch im Iran natürliche Infektionen mit *D. immitis*, bis zur Entwicklung von L3-Stadien, gefunden (Azari-Hamidian et al. 2009). Durchgeführte experimentelle Infektionen von *Cx. quinquefasciatus* mit Mikrofilarien von *D. immitis* deuten auf eine Vektorkompetenz dieser Stechmückenart hin, da L3 in den Malphigischen Gefäßen ab dem 10. bzw. 12. d. p. i. nachgewiesen werden konnten (Carvalho et al. 2008, Lai et al. 2000). Diese wanderten anschließend in den Kopf und Rüssel der Stechmücken, wo sie 13 d. p. i. zu finden waren (Carvalho et al. 2008). Die genannte Art stellt in Brasilien vermutlich einen sekundären Vektor für *D. immitis* dar, von allerdings nicht so großer Wichtigkeit in Regionen, in denen sie als alleiniger Vektor dienen könnte, im Gegensatz zu solchen, wo primäre Vektoren anwesend sind (Ahid et al. 2000, Labarthe et al. 1998b).

Auch innerhalb der Gattung *Anopheles* gibt es einige Arten, die ebenfalls in der Lage sind als Vektoren für *Dirofilaria* zu dienen, wie beispielsweise *An. maculipennis*, in der infektiöse L3-Stadien nachgewiesen wurden (Demirci et al. 2020, Shaikovich et al. 2019, Simón et al. 2012). In Individuen dieser Art wurden auch in Moldawien und im Donaudelta in Rumänien sowohl DNA von *D. immitis*, als auch *D. repens*, in Ungarn, Deutschland und Österreich von *D. repens* und in Portugal und im Iran von *D. immitis* nachgewiesen (Azari-Hamidian et al. 2009, Czajka et al. 2014, Ferreira et al. 2015, Kemenesi et al. 2015, Kronefeld et al. 2014, Silbermayr et al. 2014, Şuleşco, Thien et al. 2016, Tomazatos et al. 2018). Diese zahlreichen Funde sprechen, trotz der im Vergleich zu anderen Arten geringeren Häufigkeit, für die Relevanz von *An. maculipennis* als Vektor für *Dirofilaria* in Europa, da die Infektionsraten, statistisch gesehen, signifikant höher als bei anderen Spezies waren und die Wirtspräferenz dieser Art vorwiegend mammalophil ist (Börstler et al. 2016, Tomazatos et al. 2018). Zusätzlich wurden *An. messeae* in der Slowakei und Russland und *An. daciae* in Deutschland als potenzieller Überträger von *D. repens* identifiziert, wobei der Nachweis in *An. daciae* auf ein einziges positives Weibchen zurückzuführen und deshalb die Vektorkompetenz nur zu vermuten ist (Becker et al. 2014, Čabanová et al. 2018, Czajka et al. 2014, Kronefeld et al. 2014, Shaikovich et al. 2019). Sowohl *An. messeae*, als auch *An. daciae* sind tag- und dämmerungsaktiv und besitzen eine anthropophile Wirtspräferenz (Becker et al. 2014). *An. atroparvus* wurde zusätzlich in Portugal mit *D. immitis* infiziert nachgewiesen (Ferreira et al. 2015). Während *An. maculipennis* dort wahrscheinlich einen kompetenten Vektor darstellt, wurde *An. atroparvus* 2015 zum ersten Mal in Verbindung mit *D. immitis* gefunden, es ist also noch nichts Näheres über dessen Vektorfunktion bekannt (Ferreira et al. 2015). In Belarus wurde in der Nähe eines Tierheims in *An. claviger* *D. repens* identifiziert, in Österreich in *An. algeriensis* und in einem Individuum der Art *An. plumbeus*, nahe der ungarischen und slowakischen Grenze, wo canine Dirofilariose endemisch ist (Miterpáková et al. 2016, Silbermayr et al. 2014, Şuleşco, Volkova et al. 2016, Übleis et al. 2018).

Weiters beinhalten ebenfalls die Genera *Culiseta*, *Coquillettidia* und *Mansonia* Arten, die *Dirofilaria* verbreiten können. So wurde zum Beispiel in *Culiseta incidens* DNA von *D. immitis*, in *Culiseta annulata* in Norddeutschland von *D. repens* nachgewiesen. In Moldawien wurde zum ersten Mal in zwei Individuen der Art *Culiseta longiareolata* DNA von *D. repens* gefunden, jedoch ohne deren Vektorkompetenz zu untersuchen. Die Art *Cq. richiardii* wurde in der Slowakei und Russland als geeigneter Überträger für *Dirofilaria* identifiziert. Zusätzlich wurde in Serbien und Italien *Cq. richiardii* mit *D. immitis*, in Moldawien mit *D. repens* infiziert gefunden,

wobei die Fähigkeit als Vektor zu dienen nicht erforscht wurde. Innerhalb der Gattung *Mansonia* wurde sowohl in *Mansonia uniformis*, als auch in *Mansonia annulifera* und innerhalb *Armigeres*, in *Armigeres obturans*, *D. repens*-DNA belegt (Čabanová et al. 2018, Czajka et al. 2014, Kurucz et al. 2016, Morchón et al. 2012, Shaikevich et al. 2019, Simón et al. 2012, Şuleşco, Thien et al. 2016).

2.3. Wirte

Als Wirte für *Dirofilaria* können mehrere Säugetiere (*Mammalia*) fungieren, so wurde *D. immitis* in über 30 Säugetierspezies, beispielsweise in domestizierten und wilden Caniden und Feliden, aber auch Mardern, Affen, Meeressäugern, Nagetieren und Ungulaten, berichtet (McCall et al. 2008, Simón et al. 2012). *Dirofilaria* sind am besten an domestizierte und wildlebende Hunde (*Canis lupus familiaris*) und einige wilde Caniden adaptiert, welche die Endwirte darstellen und gleichzeitig als Reservoir der Parasiten dienen (McCall et al. 2008, Simón et al. 2012). Haushunde dienen deswegen als äußerst geeignete Wirte für *Dirofilaria*, da sie lange Zeit mit einer hohen Wurmbürde überleben, mit verschiedenen Filarienspezies gleichzeitig infiziert sein und die Parasiten Mikrofilarien in den Wirten produzieren können, die wiederum auf kompetente Vektoren übertragen werden (Otranto et al. 2013). Außerdem sind Hunde, im Gegensatz zu Katzen, attraktivere Wirte für acht Stechmücken-Arten, wie zum Beispiel *Ae. taeniorhynchus*, *Cx. quinquefasciatus*, *An. maculipennis*, *Och. caspius*, *Culiseta annulata*, *Och. scapularis*, *Cx. declarator* und *Cx. pipiens* Biotyp *pipiens* (reviewed in Otranto et al. 2013).

Befallen werden können ebenfalls Wildcaniden, wie Wölfe (*Canis lupus lupus*), Rotwölfe (*Canis rufus*), Füchse, wie der Rotfuchs (*Vulpes vulpes*) oder Graufuchs (*Urocyon cinereoargenteus*), Schakale, zum Beispiel der Goldschakal (*Canis aureus*), Marder (Mustelidae), Marderhunde (*Nyctereutes procyonoides*), aber auch Dingos (*Canis lupus dingo*) und Kojoten (*Canis latrans*). In das Wirtsspektrum fallen ebenso Katzen (*Felis catus*), inklusive Wildfeliden, Frettchen (*Mustela putorius furo*) und der Mensch (*Homo sapiens*). Zu diesen Wildfeliden zählen zum Beispiel der Ozelot (*Leopardis pardalis*), Puma (*Puma concolor*), Leopard (*Panthera pardus*), Schneeleopard (*Unica unica*), Nebelparder (*Neofelis nebulosa*), Rotluchs (*Linx rufus*), der Bengalische Tiger (*Panthera tigris*), Löwe (*Panthera leo*), die Wildkatze (*Felis silvestris*), Asiatische Goldkatze (*Felis temminckii*) und Schwarzfußkatze (*Felis nigripes*), in denen Infektionen mit *D. immitis*, sowohl im natürlichen Habitat, als auch in Gefangenschaft in Zoos oder „Safari“-Parks, in Regionen wo canine Dirofilariose endemisch ist, nachgewiesen wurden. Nachweise werden jedoch hauptsächlich bei in Gefangenschaft lebenden Wildkatzen

erbracht, weswegen davon auszugehen ist, dass diese vermutlich keine Reservoirs darstellen (reviewed in Alho et al. 2017, Brzeski et al. 2015, Genchi et al. 2008, Gortázar et al. 1998, Ionică, Matei, D'Amico, Ababii et al. 2017, Kravchenko et al. 2016, Kurucz et al. 2016, reviewed in Ledesma und Harrington 2011, Mazzariol et al. 2010, McCall et al. 2008, Molnár et al. 2010, Otranto et al. 2013, Otranto et al. 2015, Penezić et al. 2014, Ruiz de Ybáñez et al. 2006, Simmons 1980, Simón et al. 2012, Smout et al. 2016, Venco et al. 2015).

Zusätzlich wurde ein Nachweis von *D. immitis* in Eurasischen Fischottern (*Lutra lutra*) in Portugal, Spanien und Rumänien, in Gemeinen Seehunden (*Phoca vitulina*), zwei Südafrikanischen Seebären (*Arctocephalus pusillus pusillus*), Kalifornischen Seelöwen (*Zalophus californianus*) und einem Kanadischen Biber (*Castor canadensis*) erbracht (reviewed in Alho et al. 2017, Foil und Orihel 1975, Genchi et al. 2008, reviewed in Ledesma und Harrington 2011, McCall et al. 2008, Otranto et al. 2015, Simón et al. 2012, Torres et al. 2004). In einem Südafrikanischen Seelöwen wurde in einem Zoo in Portugal ebenfalls Mikrofilarien von *D. immitis* identifiziert (Alho et al. 2017). In der Slowakei konnte außerdem DNA von *D. repens* in der Milz eines in der Wildnis lebenden, tot aufgefundenen, Steinmarders (*Martes foina*) nachgewiesen werden (Miterpáková et al. 2013). Viele von diesen genannten Wirten eignen sich allerdings, im Vergleich zu Hunden, weniger gut als solche, weswegen der Entwicklungszyklus der Filarien drastisch eingeschränkt ist (McCall et al. 2008, Venco et al. 2008). In diesen sogenannten Fehlwirten, zu denen auch Katzen zählen, können sich nicht immer alle Stadien vollständig entwickeln, wodurch sich auch die klinische Ausprägung der Erkrankung unterscheiden kann (McCall et al. 2008, Venco et al. 2008). Die geringere Eignung von Katzen als Reservoir resultiert aus einer vorhandenen Wirtsresistenz, die folglich zu einer geringeren Wurmbürde adulter *Dirofilaria*, einer langen Präpatenz, die Zeitspanne beginnend mit der Aufnahme der infektiösen L3-Stadien bis zum Auftreten erster Larven, von acht Monaten, einer geringen Intensität und kurzen Dauer der Mikrofilariämie, das Auftreten des ersten Larvenstadiums im Blut, und einer zwei bis drei Jahre verkürzten Lebensdauer der adulten Würmer führt (McCall et al. 2008, Venco et al. 2008). Die Präpatenz beträgt normalerweise 120180 Tage bei *D. immitis* und 189259 Tage bei *D. repens* (McCall et al. 2008). Da *Dirofilaria* auch in Menschen schwere Krankheitsverläufe verursachen kann, stellt Dirofilariose eine immer bedeutender werdende zoonotische Krankheit dar (McCall et al. 2008, Simón et al. 2012).

Die meisten der vorher genannten potenziellen Wirte treten vermutlich als Epiphänomen von caninen Infektionen mit *Dirofilaria* in endemischen Gebieten auf und stellen kein echtes Wildtier-Reservoir dar (Otranto et al. 2015). Deren Rolle in der Verbreitung und im silvatischen

Zyklus von *Dirofilaria* sollte dennoch nicht außer Acht gelassen werden, da zum Beispiel Arten, wie Goldschakale, relativ hohe Prävalenzen von *D. immitis* aufweisen und durch ihre rasche geografische Ausbreitung die Dynamik der Dirofilariose verändern könnte (Ionică et al. 2016). Das Verbreitungsgebiet von Goldschakalen dehnt sich fast über den gesamten Südosten Europas aus, umfasst Teile von Ost- und Zentraleuropa und wächst kontinuierlich (Spasov und Acosta-Pankov 2019). Große Populationen, die sich Richtung Norden und Westen ausbreiten, sind über ganz Rumänien, Bulgarien und Serbien verstreut und einige sind bereits in Ländern angekommen, in denen Schakale zuvor nicht gemeldet wurden, beispielsweise in Deutschland, Tschechien, der Schweiz, Österreich, Slowenien, den Niederlanden, Dänemark und Estland (Spasov und Acosta-Pankov 2019). Bei zehn (18,2 %) von 54 pathologisch untersuchten Goldschakalen in Rumänien konnten Nematoden aus dem rechten Ventrikel des Herzens und der Pulmonalarterie entfernt werden, die später mittels Beurteilung der Morphologie und Morphometrie, und im Anschluss daran mittels PCR aus Blutproben, als *D. immitis* identifiziert werden konnten (Ionică et al. 2016). Zusätzlich wurde ein Individuum mit einer gleichzeitigen Infektion mit *D. repens* nachgewiesen (Ionică et al. 2016). Ebenso in einer darauffolgenden Studie in Rumänien, wo in 5/66 (7,58 %) Goldschakalen adulte Herzwürmer aus dem rechten Ventrikel oder den Pulmonalarterien entnommen werden konnten (Ionică, Matei, D'Amico, Ababii et al. 2017). Diese positiven Tiere wurden alle in Gegenden gefunden, wo die Prävalenz caniner Dirofilariose hoch ist (Ionică, Matei, D'Amico, Ababii et al. 2017). Außerdem wurden Proben aus der Milz genommen, wobei zusätzlich in weiteren fünf Goldschakalen (7,58 %), einem Rotfuchs (0,66 %) und einer Wildkatze (10 %) DNA von *D. immitis* nachgewiesen werden konnte, was auf eine Mikrofilariämie, infolge dessen auf eine patente Infektion hinweisen könnte (Ionică, Matei, D'Amico, Ababii et al. 2017). Die Prävalenz von Infektionen mit *D. immitis* bei Goldschakalen lag in Serbien bei 7,32 % (32/437), in Ungarn bei 7,4 % (2/27), in Bulgarien bei 37,5 %, im Irak bei 3,6 % (2/55) und im Norden des Irans bei 8,9 % (4/45) (Heidari et al. 2015, Otranto et al. 2019, Panayotova-Pencheva et al. 2016, Penezić et al. 2014, Tolnai et al. 2014).

In Europa wurden, im Gegensatz zu Afrika und Asien, bis zum Nachweis in Rumänien 2015 keine Infektion von Schakalen mit *D. repens* nachgewiesen (reviewed in Ionică et al. 2016, Sadighian 1969). In einer weiteren serbischen Studie wurden Blutproben von Goldschakalen mittels PCR auf das Vorhandensein von DNA von *Dirofilaria* untersucht und bei der Auswertung eine Prävalenz von 6,3 % (2/32) gefunden, wobei einer mit *D. immitis*, der andere mit

D. repens, infiziert war (Potkonjak et al. 2020). Ebenso wurde in einer westlich gelegenen Region der Russischen Föderation in 23,3 % (14/60) der untersuchten Goldschakale adulte *D. immitis*-Würmer, in 10 % (6/60) *D. repens* gefunden (Kravchenko et al. 2016). Am höchsten lag die Prävalenz von Infektionen mit *D. immitis* in dieser Studie, mit 31,1 % (28/90), allerdings bei Marderhunden (*Nyctereutes procynoides*), wohingegen in Dachsen (*Meles meles*) keine Herzwürmer, sondern nur adulte *D. repens*-Würmer mit einer Prävalenz von 10,6 % (7/66) nachgewiesen werden konnten (Kravchenko et al. 2016). Diese Funde stellen die ersten in den genannten Tierarten innerhalb Europas dar, im Gegensatz zu Asien, wo in Japan Marderhunde zuvor als eventuell geeignetes Reservoir für *D. immitis* beschrieben wurden, da sich sowohl bei experimentellen, als auch natürlichen Infektionen derer, Mikrofilarien entwickeln konnten (reviewed in Kido et al. 2011, Kravchenko et al. 2016, Nakagaki et al. 2000). In Japan betrug die Prävalenz im Jahr 2000 10,7 % (8/75), in 2011 nur 7,4 % (8/108) (Kido et al. 2011). Marderhunde sind ursprünglich im fernöstlichen Asien beheimatet, wurden erst in den letzten Jahrzehnten nach Europa eingeführt, wo manche Autoren ebenfalls die Möglichkeit der Funktion dieser als Reservoir in Betracht zogen (Kravchenko et al. 2016, Otranto et al. 2015).

Auch Füchse und Kojoten spielen in der Verbreitung von Dirofiariose als Reservoir eine bedeutende Rolle, erstere vor allem in Europa, zweitere in den USA, unter anderem in Kalifornien (Hodžić et al. 2016, Morchón et al. 2012, Wang et al. 2014). Im Südosten Kanadas, im südlichen Ontario, und in Oklahoma und Texas, USA, wurden in Kojoten ebenfalls *D. immitis*, mit einer Prävalenz von 5,1 % (14/273) und 6,5 % (5/77), gefunden, wobei die Prävalenz in Oklahoma unter Umständen höher sein könnte, da die untersuchten Kojoten aus ländlichen Gebieten stammten, die Prävalenz in den Mosquito-Vektoren in städtischen jedoch höher ist (Kotwa et al. 2019, Paras et al. 2012). Untersucht wurden Kojoten ebenso in Kalifornien und Illinois, USA, wo abhängig vom Bezirk Prävalenzen von 0,25 % und 16 %, von 920 Kojoten, ermittelt wurden (Nelson et al. 2003, Sacks et al. 2004). In South Carolina, USA, wurden in 12 (40 %) von 30 Blutausstrichen adulter Kojoten Mikrofilarien von *D. immitis* gefunden, im Gegensatz zu den Proben juveniler, in denen keine Mikrofilarien vorhanden waren (Miller et al. 2009).

Die exakte Bedeutung von Rotfüchsen im Übertragungszyklus von *Dirofilaria* wurde bisher noch nicht vollständig erforscht, jene sind allerdings die weltweit am verbreitetsten Wildcaniden und wurden in vielen Ländern, unter anderem in Italien, Spanien, Portugal und Bulgarien, mit *D. immitis* infiziert gefunden, sodass davon auszugehen ist, dass diese Art ein in der Wild-

nis lebendes Reservoir für Infektionen mit *Dirofilaria* darstellt und an deren Verbreitung maßgeblich beteiligt ist (reviewed in Fiocchi et al. 2016, Gortázar et al. 1998, Hodžić et al. 2016, Morchón et al. 2012, Otranto et al. 2013). Im Gegensatz zu diesen zahlreichen Funden, konnte in einigen Studien kein Nachweis von *Dirofilaria* in Füchsen erbracht werden, weswegen die Bedeutung dieser weiter untersucht werden sollte (Hodžić et al. 2016). In einer italienischen Studie wurden in 9,56 % der untersuchten Rotfüchse adulte Herzwürmer gefunden, Mikrofilarien allerdings nur in 0,38 %, was für eine weniger gute Eignung dieser als Wirt spricht (reviewed in Ionică, Matei, D'Amico, Ababii et al. 2017). Weiters wurden in der Toskana, einer Region in Mittel-Italien, in insgesamt 25 % der 132 untersuchten Rotfüchse Mikrofilarien von *D. immitis* und in 0,7 % von *D. repens* gefunden und in einer darauffolgenden Studie wurden in zwei von 8 Infizierten ebenfalls Mikrofilarien gefunden (Magi et al. 2008, Magi et al. 2009). Eine zweite Studie im Norden Italiens, in Emilia-Romagna, ergab eine Prävalenz von 7,1 % (2/28) für *D. immitis*, wohingegen in Ligurien und Piemont, im Nordwesten Italiens, keine Infektionen nachgewiesen werden konnten (Fiocchi et al. 2016, Magi et al. 2015). Auf Grund der geringeren durchschnittlichen Häufigkeit, dem hohen Anteil unreifer Würmer und dem seltenen Vorkommen gravider Weibchen, wird dem Rotfuchs in Italien eine untergeordnete Wichtigkeit bezüglich der Verbreitung von *D. immitis* zugeordnet (Magi et al. 2008). In Spanien lag die Prävalenz von *D. immitis* insgesamt bei 12,7 % von 435 untersuchten Rotfüchsen, bewegte sich allerdings abhängig vom Habitat, semiaride oder bewässerte Gebiete, in einem breiteren Bereich von 1,732,3 % (Gortázar et al. 1998). In Bulgarien und Serbien wurden Prävalenzen von Infektionen mit Herzwürmern in Füchsen von 13 %, beziehungsweise in einer aktuelleren Studie in Bulgarien aus 2016 von 25,22 %, in Ungarn von 3,7 % und in Portugal von 3,2 % gefunden (reviewed in Fiocchi et al. 2016, reviewed in Otranto et al. 2015, Panayotova-Pencheva et al. 2016, Penezić et al. 2014, Tolnai et al. 2014). In Ungarn konnten Mikrofilarien weder in den weiblichen Würmern, noch in Blutaussstrichen gefunden werden (Tolnai et al. 2014). In Bulgarien stiegen die Infektionen von Caniden mit *D. immitis* in den letzten 20 Jahren kontinuierlich (Panayotova-Pencheva et al. 2016). In einer aktuelleren Studie aus 2020 in Serbien wurde in 8,5 % (8/94) der Blutproben von Rotfüchsen mittels PCR DNA von *Dirofilaria* identifiziert, wobei fünf dieser Gensequenzen mit *D. immitis*, drei mit *D. repens* übereinstimmten (Potkonjak et al. 2020). In 20,4 % (48/235) der in einer westlich gelegenen Region Russlands untersuchten Füchse konnten adulte Herzwürmer entnommen und identifiziert werden (Kravchenko et al. 2016). Nachweise von *D. repens* in wilden Carnivoren sind jedoch relativ selten, so wurde beispielsweise in zentralen Teilen der Balkanhalbinsel, in Mazedonien und

Serbien, ein einziger adulter Wurm in 71 untersuchten Wölfen und einer in 48 Füchsen entnommen, während in Rumänien in der Milz eines Mauswiesels (*Mustela nivalis*) (33,33 %), von zwei Rotfüchsen (0,66 %), zwei Goldschakalen (3,03 %) und eines Wolfes (7,14 %) DNA von *D. repens* nachgewiesen werden konnte (Ionică, Matei, D'Amico, Ababii et al. 2017, reviewed in Otranto et al. 2015, reviewed in Otranto und Deplazes 2019).

Neben Rotfüchsen wurden auch in Graufüchsen (*Urocyon cinereoargenteus*) in Alabama und Georgia, USA, in Mexiko und in Insel-Graufüchsen (*Urocyon littoralis*), nahe verwandt mit Graufüchsen und endemisch auf sechs von acht Kanalinseln von Kalifornien, USA, Infektionen mit *D. immitis* nachgewiesen (Hernández-Camacho et al. 2016, Roemer et al. 2000, Simmons 1980). In 2 % (3/130) der Graufüchse in Alabama und Georgia, USA, wurden adulte Herzwürmer gefunden, wobei Mikrofilarien in keiner der 24 mittels modifiziertem Knott-Test untersuchten Blutproben nachgewiesen werden konnten (Simmons 1980). In Mexiko konnten in Blutausstrichen von zwei Graufüchsen Mikrofilarien von *D. immitis* identifiziert werden und in Insel-Graufüchsen auf den Kanalinseln, USA, konnten im Jahr 1988 in 72 % der Tiere, mittels ELISA, Infektionen mit *D. immitis* gefunden werden (Hernández-Camacho et al. 2015, Hernández-Camacho et al. 2016, Roemer et al. 2000).

Funde von *Dirofilaria* in Wölfen, dem engsten in der Wildnis lebenden Verwandten von domestizierten Hunden, beschränken sich auf Einzelfälle, beispielsweise in Italien und Belarus und auch die Prävalenzen in anderen Ländern waren relativ niedrig, so lagen diese von *D. immitis* beispielsweise bei 2 % in Spanien und 1,43 % in Serbien (Cirović et al. 2014, reviewed in Ionică et al. 2016, Moroni et al. 2020, Penezić et al. 2014, Segovia et al. 2001). Der erste Nachweis von *D. immitis* in Wölfen innerhalb Europas wurde in Spanien 2001 erbracht, als im rechten Ventrikel eines Wolfs ein adultes Weibchen gefunden wurde (Segovia et al. 2001). In einer Studie aus Nordwest-Italien wurde im Zeitraum zwischen 2001-2019 in drei von insgesamt 210 untersuchten Wölfen (1,4 %) *D. immitis* nachgewiesen, wobei in zwei Drittel der adulten Würmer Mikrofilarien gefunden werden konnten (Moroni et al. 2020). Das Vorhandensein von Mikrofilarien wurde jedoch in vielen Studien nicht untersucht, dennoch lässt sich darauf schließen, dass sich diese in Wölfen ebenso entwickeln können, da beispielsweise in einem Wolf aus Serbien insgesamt 37 adulte Würmer entnommen werden konnten und somit ebenfalls von einer Mikrofilariämie ausgegangen werden kann (Otranto et al. 2015, Penezić et al. 2014). Außerdem konnte gezeigt werden, dass sich in Wölfen, die sowohl mit weiblichen, als auch männlichen Würmern infiziert waren, ein hoher Anteil der Weibchen die sexuelle Reife

erreichte und intrauterin Mikrofilarien enthielten, was für die Vollendung eines kompletten Lebenszyklus von *D. immitis* in Wölfen spricht (Moroni et al. 2020). Diese Tatsache ist hinweisend auf die Rolle derer als vollständig kompetente Wirte im silvatischen Übertragungszyklus von *D. immitis* und sie könnten neben ungeschützten Hunden ein zusätzliches Reservoir darstellen (Moroni et al. 2020). In Wölfen aus Wisconsin, USA, wurde zwischen 1985 und 2011 eine Prävalenz von 9,2 % für *D. immitis* ermittelt und auch in Rotwölfen werden laut „Red Wolf Recovery Program“ regelmäßig Herzwürmer gefunden, die in einigen Fällen auch zu deren Tod führten (Brzeski et al. 2015, Jara et al. 2016). In einer Studie in North Carolina, USA, konnte eine Infektionsrate von 45 % für *D. immitis* und eine höhere Empfänglichkeit von Rotwölfen gegenüber Infektionen mit diesem Parasiten, im Gegensatz zu Kojoten, aufgezeigt werden, die einer unterschiedlichen Exposition gegenüber Vektoren, resultierend aus den Unterschieden im Nahrungsspektrum, Sammelverhalten und den Habitatpräferenzen beider Spezies, geschuldet sein könnte (Brzeski et al. 2015). In einem weiteren Vertreter der Echten Hunde (Canini), dem Mähnenwolf (*Chrysocyon brachyurus*) konnten in Argentinien 2021 zum ersten Mal adulte Herzwürmer identifiziert werden, die sowohl aus dem Herzen des betroffenen Tieres, als auch aus subkutanem Gewebe entnommen werden konnten (Natalini et al. 2021). Hierbei handelte es sich sowohl um männliche, als auch um gravide weibliche Nematoden (Natalini et al. 2021). Ebenfalls im Nordwesten Argentiniens wurden in Südamerikanischen Nasenbären (*Nasua nasua solitaria*) adulte Herzwürmer gefunden (reviewed in Natalini et al. 2021).

Andere Carnivoren wie Frettchen und Dingos können auch als Wirte für *Dirofilaria* dienen, so wurde im Norden Queensland, Australien, eine Prävalenz von 36 % (10/28) von *D. immitis* bei Dingos festgestellt, wobei 72,7 % (8/11) der in der Wildnis gefangenen Tiere, aber nur 16,7 % (2/12) der am Stadtrand gefundenen, positiv getestet wurden (Molnár et al. 2010, Smout et al. 2016). Die Fähigkeit von domestizierten Frettchen (*Mustela putorius furo*) als Reservoir zu dienen, wurde einerseits experimentell bewiesen und andererseits wurde ein autochthoner Fall von *D. immitis* in einem Frettchen in Ungarn gefunden, bei dem ein adulter Herzwurm aus der Pulmonalarterie entnommen werden konnte (reviewed in Ionică, Matei, D'Amico, Ababii et al. 2017, Molnár et al. 2010). Zusätzlich zu diesem Fund wurde in demselben Frettchen ein weiterer adulter Herzwurm aus dem Subduralraum, im Bereich des Foramen magnum, entnommen, was somit den ersten beschriebenen Fall einer abweichenden Larvenwanderung in Frettchen darstellt (Molnár et al. 2010). Innerhalb der Ordnung der Primaten wurde in Madagaskar in zwei von 47 untersuchten Blutproben von Mausmakis (*Microcebus*

rufus) mittels PCR DNA von *D. immitis* nachgewiesen, jedoch waren keine Mikrofilarien in den Blutaussstrichen vorhanden (Zohdy et al. 2019). Da bislang in Primaten weder offensichtliche Infektionen mit *D. immitis*, noch diese als irrtümliche Wirte beschrieben wurden, ist es unwahrscheinlich, dass adulte Würmer präsent sind, die sich in Lemuren entwickeln können, was allerdings durch die Funde von Mikrofilarien konträr dazu suggeriert wird (Zohdy et al. 2019).

Innerhalb der Familie der Felidae, Katzen, wurden in insgesamt 12 Arten von nicht domestizierten Katzen Infektionen mit Herzwürmern berichtet (Atkins et al. 2005). In einer von 13 Wildkatzen in Serbien wurden im Jahr 2009 adulte *D. immitis* nachgewiesen, was einer Prävalenz von 7,69 % entspricht und den ersten Fund eines Herzwurmes in einer Wildkatze in Europa darstellt (Penezić et al. 2014). Bei Leoparden wurden bisher nur zwei Fälle von Dirofilariose dokumentiert, wobei es sich um ein Individuum in einem italienischen Zoo und ein in der Wildnis lebendes Tier aus Malaysia handelt (Mazzariol et al. 2010). In dem in Gefangenschaft Lebenden wurden sowohl Adulte, als auch Mikrofilarien von *D. immitis* nachgewiesen, im Gegensatz zu dem Individuum aus Malaysia, bei dem nur ein adultes *D. immitis*-Weibchen gefunden werden konnte (Mazzariol et al. 2010). In Malaysia wurde ebenfalls ein Nebelparder in einem Tierpark positiv auf Mikrofilarien von *D. immitis* getestet (Zahedi et al. 1986). In Spanien konnten drei adulte Herzwürmer aus dem rechten Ventrikel des Herzens eines Löwen in einem Safari-Park in Alicante, Spanien, entnommen, jedoch keine Mikrofilarien nachgewiesen werden (Ruiz de Ybáñez et al. 2006). Eine Blutprobe eines Pumas in Kalifornien, USA, von 22 untersuchten, enthielt Antikörper gegen *D. immitis*, allerdings war der Nachweis von Mikrofilarien nicht möglich (Paul-Murphy et al. 1994). In Texas, USA, konnte in einem von 15 (7 %) begutachteten Ozelots ein adulter Herzwurm identifiziert werden (Pence et al. 2003). Ebenso wurde bei der Sektion eines in Gefangenschaft lebenden Tigers ein adulter *D. immitis*-Wurm gefunden, der vermutlich für den Tod des Tieres verantwortlich gewesen war, da dieser plötzlich verstarb und zusätzlich eine pulmonale Stauung, sowie Lungenblutung, aber keine anderen Todesursachen, nachgewiesen werden konnten (Atkins et al. 2005). Dieser Fund stellte den einzigen von 21 pathologisch untersuchten nicht-domestizierten Katzen dar (Atkins et al. 2005). In jener Studie über die Prävalenz von *D. immitis* in nicht-domestizierten Katzen in einem Gebiet, in dem Dirofilariose endemisch ist, wurde zwischen einer Herzwurminfektion, dem Vorliegen von Antigenen, und der Exposition gegenüber Herzwürmern, dem Vorhandensein von Antikörpern, unterschieden (Atkins et al. 2005). Es konnte in 76 % (57/75) der Katzen, unter ihnen Karakals (*Caracal caracal*), Tiger (*Panthera tigris*), Servals (*Leptailurus serval*), Ozelots (*Leopardus pardalis*), Leoparden (*Panthera pardus*), ein Jaguar (*Panthera onca*) und

einer Langschwanzkatze oder Margay (*Felis weidii*), eine Exposition nachgewiesen werden, wobei der Anteil an Männchen, im Gegensatz zu Weibchen, signifikant höher war (Atkins et al. 2005).

2.4. Geografische Verbreitung und Prävalenz in Wirten und Vektoren

Das Verbreitungsgebiet von *Dirofilaria* erstreckt sich weltweit sowohl über tropische, als auch über gemäßigte Zonen, am häufigsten zu finden sind diese in Europa und Nord- und Südamerika. *D. repens* wird ausschließlich in der sogenannten alten Welt, folglich Afrika, Asien und Europa, nicht aber in Amerika, Australien oder Japan, gefunden. Am häufigsten vorkommend ist *D. repens* in Europa und Asien, seltener in Afrika. Endemisch sind *D. immitis* und *D. repens* in Europa im Mittelmeerraum, beispielsweise in Italien, Spanien, Frankreich, Griechenland, sowie der Slowakei und der Türkei, aber auch in Russland und der Ukraine (Bajer et al. 2016, Genchi und Kramer 2020, Mazurkevich et al. 2004, Pennisi et al. 2020, Schwan et al. 2000, Shaikevich et al. 2019, Simón et al. 2012, Simón et al. 2014, Simón et al. 2017, Tarello 2003). Bis zum Jahr 2000 war Dirofilariose ausschließlich in südeuropäischen Ländern zu finden, um sich dann im Laufe der Zeit, beeinflusst durch diverse Faktoren, bis in gemäßigte Zonen, wie Zentral- und Osteuropa, auszubreiten und wurde in vielen Ländern Europas gefunden. Unter jenen sind beispielsweise die Schweiz, Österreich, Deutschland, Niederlande, Kroatien, Serbien, Ungarn, Tschechien und Polen. Mittlerweile ist Dirofilariose in Ländern Osteuropas, wie Bulgarien, Kroatien, Rumänien und Serbien, ebenfalls endemisch. In der Ukraine wurden Infektionen von Katzen mit *D. repens* zum ersten Mal 2002 in Form von Mikrofilarien, 2004 in Form adulter Würmer und 2015 in Mitteleuropa in Polen, nachgewiesen (Bajer et al. 2016, Ciuca et al. 2020, Genchi und Kramer 2020, Mazurkevich et al. 2004, Pennisi et al. 2020, Schwan et al. 2000, Shaikevich et al. 2019, Simón et al. 2012, Simón et al. 2014, Simón et al. 2017, Tarello 2003). Im Jahr 2020 wurde zum ersten Mal eine Infektion mit *D. repens*, die sowohl aus adulten Stadien, als auch aus Mikrofilarien im Blut bestand, in einer Katze nachgewiesen. *D. repens* wurde auch in Sri Lanka, Italien und Südafrika in Katzen identifiziert (Bajer et al. 2016, Ciuca et al. 2020, Genchi und Kramer 2020, Mazurkevich et al. 2004, Pennisi et al. 2020, Schwan et al. 2000, Shaikevich et al. 2019, Simón et al. 2012, Simón et al. 2014, Simón et al. 2017, Tarello 2003).

Die kardiopulmonale Dirofilariose war bis 2001 hauptsächlich in Spanien, Portugal, Italien und Frankreich zu finden, während in Ländern wie Griechenland, der Türkei und anderen osteuropäischen Ländern ausschließlich isolierte Fälle dokumentiert wurden. Bis zu dieser Zeit wurde in Italien die höchste Prävalenz in der Po-Ebene, mit 24 % bei Katzen, in Spanien und Portugal

in südlichen Regionen und auch in Frankreich hauptsächlich im Süden nachgewiesen. Mit dem Ende der 90er-Jahre galten die zentralen und nördlichen Teile Griechenlands als endemisches Gebiet und sowohl in Ungarn, seit dem Jahr 2007, als auch in der Schweiz, seit der Entdeckung des ersten autochthonen Falls 1998, ist diese Form der Dirofilariose endemisch. In Deutschland konnten vor 2001 80 Fälle bei importierten Hunden nachgewiesen werden, wovon 45 keine Mikrofilarien beinhalten, in den Niederlanden wurden sieben Fälle caniner kardiopulmonaler Dirofilariose zwischen 1992 und 1993 berichtet, in Rumänien von 1903 bis 1935 vier Hunde infiziert, wobei die Prävalenz später jedoch von 35 % auf 67 % in einigen Regionen anstieg. Auch in Österreich, Großbritannien und Ungarn wurden schließlich Fälle in aus endemischen Gebieten importierten Hunden gefunden. Dirofilariose verbreitete sich dann über ganz Italien kontinuierlich weiter aus, wobei schließlich in südlichen Regionen häufiger Fälle diagnostiziert wurden als im Norden (Czajka et al. 2014, Kemenesi et al. 2015, Morchón et al. 2012). Die Regionen Umbrien und Toskana galten bis 1999, Abruzzo bis 2008/2009, als nicht endemisch, jedoch wurden in den darauffolgenden Jahren autochthone Fälle nachgewiesen. Ebenfalls auf der spanischen Insel Mallorca wurde 2010 Dirofilariose bei einem Hund diagnostiziert, der die Insel noch nie verlassen hatte. Weiters wurden in zwei nördlichen Provinzen Spaniens, La Rioja und La Coruña, sowie in Thessaloniki, Griechenland, signifikante Prävalenzen von *D. immitis* gefunden. In der Türkei, Bulgarien, Kroatien, Serbien und in Tschechien ist Dirofilariose zudem eine endemische Krankheit, wobei in Tschechien auch Koinfektionen mit *D. repens* nachgewiesen wurden. In Deutschland wird das Stattfinden lokaler Übertragungen von *D. repens* angenommen, da in einigen Stechmückenarten DNA gefunden und zusätzlich wiederholt Infektionen mit *D. repens* in Hunden diagnostiziert wurden (Czajka et al. 2014, Kemenesi et al. 2015, Morchón et al. 2012).

Die feline kardiopulmonale Dirofilariose, auch Herzwurmerkrankung (HWD) genannt, eine Infektion mit *D. immitis*, wurde in allen europäischen Ländern diagnostiziert, in denen canine Dirofilariose ebenfalls vorkommend ist und darüber hinaus ebenfalls in Kanada, Brasilien, Venezuela, Sierra Leone, Armenien, China, den Philippinen, Malaysia, Tahiti und Papua Neuguinea (Genchi und Kramer 2020, Simón et al. 2012). Bezüglich der Prävalenz der feline Dirofilariose sind deutlich weniger Studien als zur caninen zu finden, weswegen die Verbreitung schwieriger zu ermitteln ist und die Prävalenz kritisch beurteilt werden sollte, da bei Katzen im Vergleich zu Hunden generell weniger Infektionen diagnostiziert werden, als tatsächlich stattgefunden haben (Pennisi et al. 2020, Simón et al. 2012). Es ist davon auszugehen, dass die Prävalenz bei der feline Dirofilariose geringer ist, als bei der caninen Dirofilariose, wobei sie

je nach Autor 918 %, beziehungsweise 520% von jener der caninen Dirofilariose im selben Gebiet beträgt (Pennisi et al. 2020, Simón et al. 2012). In den USA ist die feline Dirofilariose, verursacht durch *D. immitis*, über alle 50 Bundesstaaten verbreitet, endemisch in 48 von diesen und zusätzlich in Hawaii (American Heartworm Society 2019a). Ausgegangen wird hierbei von einer Prävalenz von 319 %, während sie in Europa, beispielsweise in Italien, in einem Bereich von 727 %, in der Toskana zum Beispiel 23,5 %, in Spanien in der Umgebung von Madrid bei 0,2 %, in Barcelona bei 11,5 %, auf den Kanarischen Inseln bei 33 %, innerhalb derer auf Gran Canaria bei 18,1 %, in Portugal bei 15 % und in Griechenland bei 9,4 % liegt (Genchi und Kramer 2020, Montoya-Alonso et al. 2016, reviewed in Morchón et al. 2012, Simón et al. 2012, Vieira et al. 2015). Im Nordosten Chinas ergab sich ein signifikanter Unterschied in der Prävalenz der feline kardiopulmonalen Dirofilariose bei Hauskatzen (1,4 %) und verwilderten Katzen (8,4 %) (Hou et al. 2017). Die geringste Prävalenz ist in Japan mit 2 % und Südkorea mit 2,6 % zu finden (Simón et al. 2012). In Südamerika wurde die feline HWD zum ersten Mal im Jahr 1921 beschrieben, in der südamerikanischen Literatur sind seither jedoch selten Fälle über diese Erkrankung zu finden, obwohl diese in Venezuela und Brasilien, im Gegensatz zu Argentinien, wo nur Fälle bei Hunden dokumentiert wurden, beschrieben wurde (reviewed in Labarthe und Guerrero 2005, Vezzani et al. 2006). In einer im Jahr 2019 in Italien durchgeführten Studie wurden in 4,8 % der 662 befragten veterinärmedizinischen Einrichtungen, wie Kliniken und Universitäten, innerhalb eines Jahres Fälle von *D. immitis* bei Katzen diagnostiziert (Genchi et al. 2019). Die Anzahl der Fälle beliefen sich in 4,2 % auf ein bis zwei Fälle pro Jahr und in 0,6 % über zwei Fälle pro Jahr (Genchi et al. 2019). Infektionen mit *D. repens* wurden in 1,1 % der Einrichtungen innerhalb des vorangegangenen Jahres diagnostiziert (Genchi et al. 2019). Abhängig ist die Prävalenz jedoch von der jeweiligen geografischen Region, dem Gesundheitsstatus und den Lebensbedingungen der Katzen (Atkins et al. 2005).

Die Prävalenz von *Dirofilaria* in den jeweiligen Vektoren erweist sich stets geringer als in den Wirbeltieren, die als Wirte fungieren. Sie liegt bei 1,061,77 % in *Aedes polynesiensis* im amerikanischen Polynesien, 1,04 % in *Ae. vexans* und 3,8 % in *Cx. pipiens* in der Türkei, 6,2 % in *Ae. taeniorhynchus* in Yucatan, Mexiko, 10 % in *Cx. theileri* im Iran, 2,3 % in *Ae. albopictus*, 1,38 % in *An. crucians* und 0,85 % in *An. punctipennis* in Georgien (Simón et al. 2012). In der Donaudelta-Region in Rumänien konnte 2015 in keinem der 5.855 beprobten Stechmücken *D. immitis* oder *D. repens* nachgewiesen werden (Ionică, Zittra et al. 2017). Allerdings zeigte

sich ein Vorkommen von sowohl *D. immitis*, als auch *D. repens* in Stechmückenarten in städtischen Regionen in und rund um Bratislava, Slowakei, und in Ungarn (Čabanová et al. 2018, Kemenesi et al. 2015).

Zusammenfassend zeigt sich in westlichen Ländern tendenziell ein sinkendes Infektionsrisiko für Dirofilariose, das durch das stetig steigende wissenschaftliche Interesse, dem immer weiter ausgebauten Wissen der behandelnden Veterinärmediziner:innen, der Aufklärung der Besitzer:innen und Möglichkeiten zur prophylaktischen Behandlung begründet werden kann. In weiter östlich gelegenen Ländern allerdings erhöht sich das Risiko durch sich veränderndes Klima, Fehldiagnosen, einer Unterschätzung des tatsächlichen Risikos, das Fehlen medikamentöser Behandlung als Prophylaxe, entweder durch einen Mangel oder aus finanziellen Gründen, wachsende Populationen streunender Hunde und wildlebende Wirte, wie unter anderem Schakale (Genchi und Kramer 2020).

2.4.1. Verbreitungsfaktoren

Die Verbreitungsdynamik vektorübertragener Krankheiten ist ein komplexer Zyklus, ist von der Interaktion der Pathogene, Vektoren und Wirte mit- und untereinander abhängig und wird durch umweltbedingte und sozioökologische Faktoren beeinflusst (Ferraguti et al. 2016). Der Tatsache geschuldet, dass *Dirofilaria* auf Vektoren angewiesen ist, mehrere Wirte zur Besiedelung in Frage kommen und involviert sind, somit der Entwicklungszyklus und die Übertragung von zahlreichen Faktoren abhängen, haben auch mehrere Komponenten Einfluss auf die kontinuierliche globale Ausbreitung beider Spezies (Simón et al. 2012). Die die Verbreitung beeinflussenden Elemente können einerseits klimatische Faktoren, wie Jahrestemperatur, Niederschlagsmenge und relative Luftfeuchtigkeit, andererseits geografische, wie Höhenlage, Waldbedeckung und Wasserbedeckung, oder soziale, wie die menschliche Bevölkerungsdichte, Haushaltseinkommen und Reisetätigkeit, sein (Simón et al. 2012, Wang et al. 2014). Auch das Vorkommen oder Fehlen geeigneter Vektoren beeinflusst die Dynamik maßgeblich (Wang et al. 2014).

Grundlegend für die Verbreitung von Dirofilariose sind einerseits eine gewisse Anzahl infizierter Wirte, in denen Mikrofilarien produziert werden und das gleichzeitige Vorkommen einer oder mehrerer Vektorarten, Culiciden, die in der Lage sind, die infektiösen Larven zu übertragen (Simón et al. 2012). Daraus ergibt sich eine Abhängigkeit von zwei Hauptfaktoren, die sowohl die Wirtspopulation, als auch die Vektoren beeinflussen (Simón et al. 2012). Diese sind

einerseits der menschliche Umgang mit Tieren, beispielsweise Reisetätigkeit, Haltungsbedingungen der Haustiere und die Anwendung einer Chemoprophylaxe, und andererseits klimatische Bedingungen, wie das Wetter und Klima, die geeignete Umstände für die Moskitos und der Larvenentwicklung in diesen schaffen (Simón et al. 2012). Passende Voraussetzungen für die Parasiten selbst, und auch die Vektoren, werden beispielsweise durch den stattfindenden Klimawandel, der durch die globale Erwärmung verursacht wird, in Gebieten geschaffen, deren Klima ursprünglich nicht für die Verbreitung geeignet war, womit die direkte Beteiligung des Menschen an der Weiterverbreitung der Dirofilariose deutlich wird (Venco et al. 2015). Beeinflusst werden die Entwicklung, Aufrechterhaltung und Vermehrung der Vektorpopulationen vom Wetter, die Veränderung der Lebensräume und Eignung dieser für die Stechmücken allerdings vom Klima und dem bereits angesprochenen Wandel dessen (Morchón et al. 2012). Konkret hat der Klimawandel eine Verlängerung der jährlichen Periode der Vektoraktivität, Verkürzung der Larvenentwicklung und Zunahme der Übertragung über mehrere geografische Regionen zur Folge, da zusätzlich insgesamt eine größere Anzahl an Stechmücken die Krankheitserreger übertragen können (Morchón et al. 2012).

Ein die Verbreitung von Dirofilariose begünstigender, maßgeblicher Faktor ist zunächst die Temperatur (Simón et al. 2012). Sie nimmt in bedeutendem Maß Einfluss auf die Entwicklung der Larven von *Dirofilaria* vom Stadium L2 zu L3 in den Vektoren (Simón et al. 2012). Die Geschwindigkeit der L3-Entwicklung ist direkt proportional zur Temperatur, das bedeutet je höher diese steigt, desto schneller kann das Wachstum der Larven stattfinden (Simón et al. 2012). Normalerweise ist die Larvenentwicklung saisonal, da sie zum Stillstand kommt, wenn die Umgebungstemperatur unter 14°C fällt, und wird erneut aktiviert, sobald diese über den genannten Grenzwert hinaus ansteigt (Simón et al. 2012). Die Entwicklungsdauer beträgt bei 22 °C 16 bis 20 Tage, bei 24 °C 11 bis 12 Tage und bei 28-30 °C nur acht bis zehn Tage (Simón et al. 2012). Verursacht durch den Klimawandel führen kontinuierlich steigende Temperaturen zu einer signifikanten Verlängerung der Übertragungssaison, da Mikroumfelder entstehen, in denen die *D. immitis*-Larven in den Moskitos auch während kälterer Perioden weiter und sogar beinahe ganzjährig reifen können, wie zum Beispiel in der nördlichen Hälfte Südamerikas (American Heartworm Society 2019a, Cuervo et al. 2015, Pennisi et al. 2020). Somit unterliegt auch die Saisonalität und saisonale Übertragungsrates stetiger Veränderung (American Heartworm Society 2019a, Cuervo et al. 2015, Pennisi et al. 2020).

Um ein Übertragungsmodell basierend auf klimatischen Daten und Faktoren zu erstellen, wurde die Einheit der sogenannten Heartworm Development Unit (HDU) oder *Dirofilaria* Development Units, festgelegt. Eine HDU wird als Tagesdurchschnittstemperatur von 1 °C über dem zur Entwicklung benötigtem Grenzwert von 14 °C definiert. Für die vollständige Entwicklung zur L3 werden insgesamt 130 HDUs innerhalb von 30 Tagen, der Lebensdauer einer Stechmücke, benötigt. Die Länge der Übertragungsperiode innerhalb eines Jahres variiert in Europa abhängig vom jeweiligen Breitengrad. Diese beträgt sieben bis acht Monate südlich der Breitengrade von Spanien und Italien, innerhalb deren Breitengrade vier bis sechs Monate, oberhalb derer drei bis vier Monate, in Großbritannien zwei Monate und oberhalb dieser Breitengrade 20 Tage, sofern *Dirofilaria* in diese Gebiete eingebracht wird und sich etablieren würde. In Portugal zum Beispiel wäre eine vollständige Entwicklung und Übertragung dieser Parasiten im Jahr 2013 an 117 Tagen möglich gewesen, wobei ebenfalls Sommertemperaturen in kälteren Zonen, wie zum Beispiel Großbritannien, ausreichen würden (Ferreira et al. 2015, Fortin und Slocombe 1981, Simón et al. 2012). Auch in Deutschland wäre das Klima in einem Zeitraum von fast sechs Monaten pro Jahr, von Ende April bis Mitte Oktober, während der Jahre 2004-2013 geeignet für die Entwicklung von *D. immitis* und *D. repens* gewesen, es kann also davon ausgegangen werden, dass dies auch zukünftig der Fall sein wird (Sassnau et al. 2014). Trotz der sehr ähnlichen Temperaturbedingungen beider Arten, findet die Ausbreitung von *D. repens* rascher, als die von *D. immitis*, statt und gleichfalls ist die Prävalenz von *D. repens* höher, selbst wenn *D. immitis* im selben Gebiet auch verbreitet ist (Genchi et al. 2011).

Direkten Einfluss nimmt die Temperatur jedoch nicht nur auf den Parasiten und dessen Populationswachstum selbst, indem die Entwicklungsdauer verkürzt und Überlebensrate erhöht wird, sondern auch auf dessen Vektoren (Simón et al. 2012). Der Klimawandel und dadurch bedingte Temperaturanstieg hat eine Verlängerung der Stechmückenaktivität innerhalb eines Jahres zur Folge, was in einem Anstieg der Übertragungen in vielen geografischen Regionen resultiert (Simón et al. 2012). Gleichzeitig erfolgt eine Erhöhung der Populationsgröße der Mosquitos und deren Aggressivität (Simón et al. 2017). Die Optimaltemperatur für viele Stechmückenarten beträgt 25-27 °C und deren Häufigkeit ist neben der Temperatur von Niederschlag und Luftfeuchtigkeit abhängig (Genchi et al. 2009, Venco et al. 2015). Diese können sich bei höherer Luftfeuchtigkeit und Niederschlagsmengen besser vermehren, womit auch das Risiko von empfänglichen Spezies, mit den Vektoren in Kontakt zu kommen, steigt (Morchón et al. 2012, Pennisi et al. 2020). Allerdings sind die verschiedenen Hochrisikogebiete

beispielsweise caniner *Dirofilariose* innerhalb Südamerikas nicht das ganze Jahr über geografisch konstant, sondern vom jeweiligen Monat abhängig (Cuervo et al. 2015).

Am Beispiel der Kanarischen Insel Gran Canaria lässt sich ebenfalls der Einfluss von Temperatur und Luftfeuchtigkeit auf die Prävalenz der kardiopulmonalen *Dirofilariose* verdeutlichen. Auf dieser Insel herrscht subtropisches Klima, das sich je nach Höhenlage verändert, wobei vier klimatische Zonen mit deutlichen Unterschieden bezüglich Temperatur und Luftfeuchtigkeit entstehen. Innerhalb dieser Zonen unterscheidet sich die Prävalenz von *D. immitis* in Hunden signifikant (Simón et al. 2012). Während sie in Zonen mit Steppenklima und mildem Klima 25,47 % und 30,4% betrug, ergab sich in ariden und gemäßigten, eher kälteren Klimazonen eine Prävalenz von 13,57 % und 10 % (Simón et al. 2012). Laut einer in der Slowakei durchgeführten Studie sind die Bedingungen sogar am Stadtrand von Bratislava ausreichend günstig für eine hohe Diversität an potenziellen Stechmückenvektoren, was anhand der gefundenen Arten in Kombination mit dem Vorliegen von DNA von *D. immitis* und *D. repens* in *Ae. vexans* und *Cx pipiens complex* verdeutlicht wurde (Čabanová et al. 2018). Diese für Moskitos geeigneten Bedingungen werden durch regelmäßige Überschwemmungen der March und eine dadurch entstehende Überschwemmungsebene weiter verbessert und stellen deswegen den entscheidenden Risikofaktor zur Übertragung der *Dirofilarien* in diesem Gebiet dar (Čabanová et al. 2018).

Nicht nur Umweltbedingungen, Aktivitätsmuster, Diversität, Häufigkeit, Wirtspräferenz und Überlebensrate der als Vektoren wirkenden Stechmückenarten, sondern auch deren Ausbreitung in Gebiete, in denen sie bisher nicht heimisch waren, stellt einen Faktor für die Verbreitung der *Dirofilariose* dar (Simón et al. 2017). Zu nennen ist hierbei die Einschleppung der asiatischen Tigermücke, *Ae. albopictus*, nach Europa, entlang der Mittelmeerküste in Frankreich und Spanien, und Amerika (Simón et al. 2017). Als Folge von Handelsaktivitäten von gebrauchten Reifen und Gartenartikeln, aber auch durch unabsichtlichen Transport adulter Mücken in Fahrzeugen, wurde diese ursprünglich in Südostasien und im westpazifischen Raum heimische Stechmückenart in andere Länder importiert (Morchón et al. 2012). Als bewiesener natürlicher Vektor für *D. immitis* und *D. repens* in Italien, Taiwan und den USA spielt diese Stechmückenart deshalb eine dermaßen entscheidende Rolle im Übertragungszyklus, da sie im Gegensatz zu einheimische Mückenarten, die nachtaktiv sind, ein höheres Aktivitätsmuster unter Tags aufweist, sich deren Zyklen also ergänzen (Cancrini et al. 2003, Simón et al. 2017). Außerdem besitzt diese Art ein großes Anpassungspotenzial an die Umwelt, das durch die Fähigkeit des Überlebens der Eistadien im Winter gemäßigter Zonen und Fehlen

dieser in tropischen Klimazonen, beobachtet werden konnte (Morchón et al. 2012). In Gebieten mit gemäßigttem Klima ist die Aktivität von *Ae. albopictus* von den Sommermonaten abhängig, wobei die Durchschnittstemperatur im Sommer 20 °C, im Winter 0 °C betragen muss, und eine jährliche Niederschlagsmenge von mindestens 50 cm pro Quadratmeter gegeben sein muss, damit das Gebiet als Habitat für diese Art dienen kann (Morchón et al. 2012). Aus diesem Grund wird das Risiko einer Etablierung dieser in Großbritannien untersucht und diskutiert, wobei das Vorantreiben der Ausbreitung dieser Stechmückenart durch den globalen Wandel, vor allem Umwelt- und Klimaveränderungen deutlich wird (Kraemer et al. 2019, Simón et al. 2012). Laut Medlock et al. (2007) kann sich *Ae. albopictus* an die Bedingungen im Süden der Insel anpassen und sogar, für vier bis fünf Monate im Jahr, dort aktiv sein (Medlock et al. 2007). Das Auftreten von *Ae. koreicus*, ein kompetenter Vektor für *Dirofilaria* in Italien und der Schweiz, und anderen Arten, wie *Ae. japonicus*, beeinflussen zusätzlich die Ausbreitungsdynamik (Čabanová et al. 2018, Simón et al. 2012, Simón et al. 2017). Nicht außer Acht zu lassen ist ebenso die Entwicklung von Resistenzen gegenüber Insektiziden und somit die ineffizienter werdende Vektorenbekämpfung (Morchón et al. 2012).

Den zweiten wesentlichen Faktor repräsentiert der Mensch selbst, der einerseits durch seinen Einfluss zur Klimaerwärmung und folglich zur rascheren Ausbreitung von Parasiten und Vektoren in bis dato nicht geeignete Regionen beiträgt, andererseits dessen globale Aktivitäten. Vor allem die Urbanisierung der Städteperipherien, die dadurch bedingte Entstehung sogenannter Wärmeinseln über Städten, spielt neben anderen anthropogenen Habitatveränderungen eine ausschlaggebende Rolle. Durch die Gebäude wird die unter Tags entstehende Hitze gespeichert und nachts freigesetzt, sodass sich ein Mikroklima bilden kann, dessen Umgebungstemperatur wesentlich höher ist, als die der restlichen Region, und somit die Larvenentwicklung von *D. immitis* positiv beeinflusst. Dies führt wiederum zu einer insgesamt verlängerten Übertragungsperiode. Die zunehmende Urbanisierung, Vereinfachung von Lebensraumstrukturen und Veränderung trophischer Interaktionen können einen anthropogen-bedingten Biodiversitätsverlust und dadurch Dominanz einer bestimmten Art in urbanen Gegenden zur Folge haben. Trotz einer geringeren Häufigkeit von Stechmücken in urbanen Gebieten, im Vergleich zu ländlicheren oder Feuchtgebieten, verursachen menschliche Aktivitäten die Entstehung künstlicher Habitate in urbanen Bereichen, mit ebenfalls günstigen Lebensbedingungen für einige Stechmückenarten, wie beispielsweise *Culex*, die im Vergleich zu sechs anderen Mückenarten am häufigsten in städtischen Bereichen gefunden wurde. Zu diesen anthropogenen Umgestaltungen zählen der Ausbau von Bewässerungsanlagen und anderen Arten

der Wasserversorgung, Wasserbehälter und -tanks, Schwimmbecken, Abwassersysteme, Gärten und Regenwasseranlagen. Diese Art artifizierlicher Lebensräume wird sogar von einigen Stechmücken, zum Beispiel *Ae. albopictus*, gegenüber natürlichen, bevorzugt. Auch durch die zunehmende Globalisierung, Reisetätigkeit und Wohnortswechsel werden beispielsweise susceptible Tiere, wie Hunde oder Katzen, aus endemischen Gebieten in nicht endemische importiert oder umgekehrt im Zuge des Urlaubstourismus in solche mitgebracht (American Heartworm Society 2019a, Ferraguti et al. 2016, Morchón et al. 2012, Pennisi et al. 2020, Simón et al. 2012, Simón et al. 2017).

Einfluss auf die Ausbreitung der felines *Dirofilariosen* nehmen auch Haltungsfaktoren, wie eine Haltung mit Freigang oder mit potenziellem Kontakt zu Wildtieren (Simón et al. 2012). Veranschaulicht wird dies im Fall von Hunden durch die unterschiedliche Prävalenz caniner *Dirofilariose* auf Gran Canaria in der gesamten Hundepopulation im Vergleich zu einer spezifischen Rasse, Podenco Canarios, die oft unter minderguten Bedingungen als Jagd- oder Wachhunde gehalten werden und keine adäquate Prophylaxe erhalten (Simón et al. 2012). Die Prävalenz auf Gran Canaria beträgt 19,2 %, während sie bei Podenco Canarios allerdings bei 40 % liegt (Simón et al. 2012). Ausschlaggebend für die Verbreitung sind auch Managementfaktoren, wie eine korrekte Diagnosestellung und durchgeführte Prophylaxemaßnahmen (Simón et al. 2012). Aus einer in Russland, über das Auftreten von Infektionen mit *Dirofilaria* bei den Stechmücken-Vektoren, durchgeführten Studie ergab sich die Vermutung, die Anzahl infizierter Hunde habe einen größeren Einfluss auf die Aufrechterhaltung von *Dirofilariose*-Herden in einem bestimmten Gebiet als die Temperatur, da Stechmücken in gemäßigten, wie in südlicheren Regionen dieselbe Fähigkeit besaßen *Dirofilaria* zu übertragen (Shaikevich et al. 2019). Zu diesem Ergebnis kam auch eine Studie in Brasilien, die die Wichtigkeit der Häufigkeit, Konzentration und Lebensfähigkeit von Mikrofilarien im Blut infizierter Hunde unterstrich und als bedeutendere Faktoren als die Temperatur beschrieb (Labarthe und Guerrero 2005).

Einen weiteren Verbreitungsfaktor stellen Wildcaniden, wie Wölfe, Schakale und Füchse, dar, die vor allem in den USA, aber auch in Europa, eine bedeutsame Rolle spielen (American Heartworm Society 2019a, Kurucz et al. 2016). Diese können als Reservoirs dienen und zur Verbreitung beitragen, wenn die Populationsdichte in einem Gebiet, in dem auch Vektorspezies vorkommen, ausreichend hoch ist (American Heartworm Society 2019a, Kurucz et al. 2016, Şuleşco, Volkova et al. 2016). Zusätzlich verschieben und weiten sich deren Territorien kontinuierlich aus, wodurch Überlappungszonen zu Haustieren entstehen können, die die Ausbreitung von *Dirofilariose* begünstigen können (American Heartworm Society 2019a, Kurucz

et al. 2016, Şuleşco, Volkova et al. 2016). Auch Naturkatastrophen und deren Folgen können die Verbreitung beeinflussen, was am Beispiel des Hurrikan Katrina verdeutlicht werden kann (Simón et al. 2012). Durch die angerichteten Schäden wurden zahlreiche Hunde und Katzen, von denen 48,8 % und 3,9 % positiv auf *Dirofilaria* getestet wurden, in andere Bundesstaaten der USA und nach Kanada verbracht und somit die Verbreitungsdynamik beeinflusst (Simón et al. 2012).

Insgesamt lässt sich sagen, dass steigende Prävalenzen durch zahlreiche Faktoren, wie klimatische Bedingungen, anthropogene Veränderungen und Aktivitäten, wachsendem wissenschaftlichem Interesse und Auftreten von neuen Vektorspezies bedingt sind (Morchón et al. 2012). Um die Verbreitung von Dirofilariose, beziehungsweise vektorübertragenen Krankheiten generell, besser zu verstehen, Modelle für eine Vorhersage zu erstellen und das Risiko eines zoonotischen Ausbruchs einschätzen zu können, bedarf es einer Kombination aus medizinischer Überwachung der Prävalenz, sowie Fälle, und einer solchen der Vektoren (Otranto et al. 2013). Ebenfalls von großer Bedeutung ist die Forschung bezüglich der Biologie der Stechmücken, da diese relevant für die Kontrolle der Culiciden und somit der vektorübertragenen Erkrankungen, einschließlich Dirofilariose, ist (Otranto et al. 2013).

3. Ätiologie, Pathogenese und Symptome

Die kardiopulmonale Dirofilariose, eine Infektion mit *D. immitis*, ist bei Katzen charakterisiert durch eine zumeist geringe Wurmbürde, eine vorübergehende, oftmals geringgradige Mikrofilariämie, die nur bis zu zwei Monate andauert und eine verkürzte Lebensspanne der Herzwürmer (Dillon 1984, McCall et al. 1992, Simón et al. 2012). Die Krankheit ist überwiegend pulmonal betont und weist zumeist eine chronische Progression auf, die sich beginnend mit vaskulären und pulmonalen Läsionen, bis hin zu in späteren Phasen eventuell betroffenen rechten Herzkammern, zeigt (Simón et al. 2012). Die Symptome, sofern welche entstehen, sind überwiegend respiratorischer Natur und resultieren zumeist aus einer akuten vaskulären und parenchymatösen Entzündungsreaktion auf die Ankunft und das darauffolgende Absterben unreifer Würmer in den Pulmonalgefäßen (Simón et al. 2012). Generell lösen adulte Würmer eine lokale Arteritis in den Pulmonalarterien aus, wobei schon ein einziger adulter Herzwurm in der Lage ist, schwere lebensbedrohliche Symptome auszulösen (Kramer und Genchi 2002, Venco et al. 2015).

Charakterisiert ist diese Krankheit durch Thrombusbildung und die bereits erwähnte heftige Entzündungsreaktion der Gefäße und Lunge, wobei für das Ausmaß der Reaktion in der Lunge spezialisierte Lungenmakrophagen im Kapillarbett der Lunge von Katzen, sogenannte intravaskuläre Pulmonalmakrophagen, im Englischen "pulmonary intravascular makrophages" (PIMs), verantwortlich sind (McCall et al. 2008, Simón et al. 2012). Der Schweregrad der Entzündungsreaktion korreliert positiv mit der Letalität von Katzen, die mit adulten Wümmern infiziert sind (Dillon et al. 2017a). Die Lunge ist bei Katzen das primäre und wichtigste phagozytäre Organ des Systemkreislaufs, wie aus einigen Studien, in denen radioaktive Kolloide, wie Technetium-99m, intravenös injiziert und zu über 70 % in der Lunge phagozytiert und wiedergefunden wurden, hervorging (Dillon et al. 2008). Diese erwähnten Makrophagen sind große Monozyten, die in Schafen, Schweinen, Pferden, Katzen und Walen, nicht aber in Hunden, Ratten, Mäusen, Kaninchen, Meerschweinchen, Hühnern oder Primaten gefunden wurden und die Funktion besitzen, intravenöse Partikel und Bakterien abzuwehren, die in Spezies, die diese spezialisierten Makrophagen nicht aufweisen, von den Kupffer-Zellen der Leber phagozytiert werden würden (Dillon et al. 2008, Schneberger et al. 2012). PIMs sind ein essenzieller Teil des retikulohistiozytären Systems und fest an der breiteren Seite des Alveolarseptums verankert, verbunden mit dem Endothel der Lungenkapillaren, um den Gasaustausch nicht zu erschweren (Schneberger et al. 2012, Simón et al. 2012).

Aus dieser vorher beschriebenen hervorgerufenen Entzündungsreaktion resultieren unter anderem Veränderungen, wie eine eingeschränkte Lungenfunktion und weiters Dyspnoe, die oftmals als felines Asthma oder Bronchitis missinterpretiert und irrtümlich diagnostiziert werden, jedoch eigentlich zu einem Syndrom bekannt als „Heartworm-associated Respiratory Disease“ (HARD), also einer respiratorischen Erkrankung, die speziell mit dem Vorliegen von unreifen Herzwürmern vergesellschaftet ist, zusammengefasst werden (Simón et al. 2012). Dieser Begriff beschreibt initiale Läsionen, Veränderungen und sich daraus entwickelnde Symptome, die entweder mit dem Eintreffen oder Absterben preadulter Herzwürmer 7090 d. p. i. oder dem Vorhandensein adulter Würmer einhergehen (Simón et al. 2012). Die akute Phase von HARD findet zirka 110240 d. p. i. statt, kann ab acht Monaten post infectionem (m. p. i.) histologisch und röntgenologisch nachgewiesen, jedoch klinisch nicht von einer Infektion mit adulten Würmern unterschieden werden (Dillon et al. 2017a). Die Ursache der Entstehung einer felinen HWD liegt aus pathophysiologischer Sicht in der Kombination aus einerseits epithelialen Veränderungen, andererseits Proliferation glatter Muskelzellen rund um die Bronchiolen und einer daraus resultierenden veränderten Reaktionsfähigkeit dieser auf Stimuli, sodass sie beispielsweise nicht mehr adäquat auf Bronchodilatoren reagieren können, begründet (Simón et al. 2012).

Als initiale Phase der Erkrankung wird eine Entzündungsreaktion der Gefäße und des Parenchyms, als Reaktion auf die eintretenden unreifen Würmer, L5, und das kurz darauf folgende Absterben des Großteils dieser, beim Erreichen der kaudalen Pulmonalarterien, beschrieben (Lee und Atkins 2010, Venco et al. 2015). Zuerst entstehen durch die Ankunft der Würmer Läsionen in den Gefäßwänden der Pulmonalarterien, die zu kausalen Pathologien der Lunge und des Herzens führen (Simón et al. 2012). Als Reaktion auf diese Läsionen werden die Endothelzellen der Tunica intima hyperplastisch, es kommt zu einer hyperplastischen Verdickung des subendothelialen Bindegewebes, in Verbindung mit einer dezenten entzündlichen Infiltration, bestehend aus eosinophilen Granulozyten und Makrophagen, wodurch eine Verengung des Lumens der Gefäße und Endarteritis entsteht und es in weiterer Folge zu einer kompletten Obstruktion oder Fibrose kommen kann (Browne et al. 2005, Maia et al. 2011, Simón et al. 2012). Gleichzeitig zu einer Endothelschwellung, kann es auch zum Endothelverlust bis hin zum Freiliegen von Bereichen unterhalb der Intima, der innersten Gefäßschicht, kommen (Rawlings et al. 1990). Zusätzlich findet eine Vergrößerung der Interzellularspalten, eine Veränderung der Zellmorphologie, bezüglich der Longitudinalachse, hervorgerufen durch

das mechanische Trauma und eine Änderung in der Elastizität der Arterienwände, durch Aufrauen dieser, statt (Simón et al. 2012). Eine entstehende Reduktion des Lumens und Verringerung der Compliance hat schließlich einen Austritt von Albumin, Plasma und Blutzellen in den Perivaskulärraum zur Folge, wodurch eine Stimulation der Proliferation glatter Muskelzellen in der Tunica media mit anschließender Wanderung derer ins Lumen und intravaskulärer Zottenbildung, die als sogenannte proliferative pulmonale Endarteritis bezeichnet wird, ausgelöst wird (Simón et al. 2012). Bei diesem Prozess spielen auch Kollagenfasern und Endothelähnliche Zellen eine Rolle, wobei der Schweregrad der Bildung der Villi von der Infektionsdauer, Wurmbürde und Immunantwort des Wirts abhängig ist (Simón et al. 2012). Diese Zottenbildung ist bei Katzen oft stark wuchernd, wie man sie bei Hunden, bei denen eine HWD die Todesursache war, fand, und enthält oftmals anhaftende aktivierte Thrombo- und Leukozyten (Rawlings et al. 1990). Diese Veränderungen bewirken eine Desorganisation der Gefäßendothelien und Reduktion des Gefäßlumens der Pulmonalarterien, was wiederum einerseits zu einer Obstruktion dieser und andererseits zu einer progressiven Verschlechterung der Pathologien des Lungenparenchyms, wie zum Beispiel Lungenödeme oder Pneumonien, ausgelöst durch die erwähnte Diffusion von Flüssigkeiten und Proteinen, führt (McCall et al. 2008, Rawlings et al. 1990, Simón et al. 2012). Eine Obstruktion der Lungenlappenarterien kann zudem durch eine Thrombusbildung oder abgestorbene Herzwürmer verursacht werden (Rawlings et al. 1990). Zusätzlich besteht, als Konsequenz der entstandenen vaskulären Läsionen in Kombination mit einer abrupt erhöhten kardialen Last, ausgelöst durch beispielsweise körperliche Anstrengung, das Risiko einer Lungengefäßruptur, wodurch es anschließend zu Hämoptyse oder Hämorrhagien der Lunge kommen kann (Simón et al. 2012). Zu einer pulmonalen Hypertension kommt es bei Katzen meist, auf Grund der lokal begrenzten Läsionen, nicht (Venco et al. 2015). Hinzu kommt die geringe Wurmbürde und Kurzlebigkeit der Herzwürmer, wodurch das Lumen nicht so drastisch bzw. nicht so langfristig eingeengt werden würde, als dass eine pulmonale Hypertension entstehen könnte (Venco et al. 2015). Somit ist eine darauf folgende rechtsventrikuläre Hypertrophie des Herzens und ein daraus resultierendes Rechtsherzversagen seltener zu finden als bei Hunden (Venco et al. 2015).

Histologisch lassen sich parenchymatöse und vaskuläre Veränderungen der Lungen, die ebenfalls radiologisch sichtbar werden, finden (Simón et al. 2012). Es kommt, trotz unvollständiger Entwicklung der Würmer, die in Katzen oft nicht zu Adulten reifen können. Eine immunmedierte Zerstörung der Mikrofilarien oder L5 und die daraus resultierende hochgradige Ent-

zündungsreaktion, gekennzeichnet durch eosinophile Infiltrate im Parenchym, den Pulmonalgefäßen und Alveolen, entwickelt sich folglich zu einer eosinophilen Pneumonitis, die gleichzeitig die häufigste parenchymatöse Läsion darstellt (Browne et al. 2005, Simón et al. 2012, Venco et al. 2015). Auch im Lungeninterstitium wurde ein hoher Anteil an Eosinophilen gefunden, die mit Lymphozyten, Mastzellen, Fibroblasten, glatten Muskelzellen und Makrophagen interagierten (Maia et al. 2011). Eine Interaktion zwischen den letzten drei genannten Zelltypen und eosinophilen Granulozyten im Lungenparenchym wurde ebenfalls beobachtet, wobei jene zwischen Eosinophilen, Mastzellen und stimulierenden Faktoren für die entstehende interstitielle Pneumonie verantwortlich sein könnte (Maia et al. 2011). Von den Mastzellen produzierte Faktoren wiederum sind in der Lage Eosinophile anzuregen und deren Aktivität zu erhöhen (Maia et al. 2011). Laut Hamann et al. (1991) ist die Granula eosinophiler Granulozyten toxisch für Mikrofilarien und führen zu deren Absterben (reviewed in Maia et al. 2011).

Eine Granulombildung ist möglich, wird dennoch seltener berichtet, und tritt durch ein Festsitzen von Mikrofilarien in den Lungen und darauffolgendes Anlocken neutrophiler und eosinophiler Granulozyten, die sich schließlich zu Granulom zusammenlagern, um die Mikrofilarien zu phagozytieren, auf (Venco et al. 2015). Im Lungeninterstitium bildet sich eine diffuse Infiltration von Makrophagen und Eosinophilen, teilweise in Kombination mit Plasmazellen, die zu einer Verdickung der Alveolarsepten und Kompression der Alveolen führt, während sich im Lungenparenchym eine Proliferation glatter Muskelzellen zeigt (Maia et al. 2011). Durch das diffuse Vorkommen glatter Muskelzellen und Kollagenfasern kommt es zu einer Fibrose, Hyperplasie und -trophie glatter Muskelfasern im Lungenparenchym (Maia et al. 2011). Pneumozyten vom Typ 1, die Auskleidung der Alveolen zum Alveolarlumen hin bildend und für den Gasaustausch verantwortlich, werden durch eine Kombination aus Endotoxinen abgestorbener unreifer oder adulter Herzwürmer, eine zunehmende Aktivität der PIMs und Ausschüttung von Zytokinen und anderen Entzündungsmediatoren, zerstört. Pneumozyten vom Typ 2 hingegen, essenziell für die Bildung von Surfactant, werden hyperplastisch und verdrängen solche vom Typ 1 (Simón et al. 2012, Venco et al. 2015). Sie wiesen ebenfalls einen erhöhten Anteil an Zytoplasma, begründet in einer großen Menge an Zytolsomen, auf und ein Zelltod dieser, durch Apoptose und Nekrose, vermutlich ausgelöst durch die Entzündungsreaktion auf *D. immitis*-Antigene, konnte beobachtet werden (Maia et al. 2011). Eventuell ist dieser Zelltyp und andere inflammatorische Stimuli für die Entwicklung einer Fibrose verantwortlich (Maia et al. 2011). Allerdings bewirkt die Anwesenheit von lebenden Herzwürmern

eine Suppression der Aktivität von PIMs, die entweder eine dazugehörige Herunterregulierung der Makrophagen selbst darstellen könnte, oder durch Produkte der Nematoden hervorgerufen werden könnte, und den Schweregrad der akuten Lungenschädigung verringert (Dillon et al. 2008). In Katzen, die experimentell mit toten *D. immitis* infiziert wurden, konnte zunächst eine Abnahme der Aktivität der Makrophagen und anschließend ein vergleichsweiser Anstieg beobachtet werden (Dillon et al. 2008). Die vorher erwähnten morphologischen Veränderungen der Pneumozyten, ausgelöst durch eine Immunreaktion, ziehen eine irreversible respiratorische Dysfunktion, also eine eingeschränkte Lungenfunktion, mit sich, in Folge dessen es zu einer Hypoxämie, Gewebhypoxie, Dyspnoe und Husten kommt (Dillon et al. 2017a, Simón et al. 2012, Venco et al. 2015). Dieses Geschehen entwickelt sich bei manchen Katzen zu einer chronischen bronchialen und restriktiven Atemwegserkrankung, die bestehen bleibt, selbst wenn die Würmer nicht mehr anwesend sind (Dillon et al. 2017a, Simón et al. 2012, Venco et al. 2015).

Zusätzlich entsteht eine Entzündung als Reaktion auf fragmentierte oder das Absterben unreifer Würmer, wodurch es im ersten Fall zur Thromboembolie, in Folge dessen zu einer lebensbedrohlichen Lungenembolie, im zweiten zu einer chronischen Proliferation von Myofibrozyten in Arterien vom elastischen Typ und Infiltrationen dieser im Lungeninterstitium, die noch bis zu 18 m. p. i. nachweisbar ist, kommen kann (Dillon et al. 2017b, Pennisi et al. 2020, Rawlings et al. 1990, Venco et al. 2015). Histopathologische Veränderungen wie bronchiale Läsionen, zum Beispiel partielle bis komplette Obstruktionen des Lumens der Primärbronchien, die durch eine Kombination aus Epithelzellen und Schleim, bestehend aus Zelldebris, eosinophilen und neutrophilen Granulozyten und Makrophagen, hervorgerufen wird, eine Hyperaktivität der Becherzellen, Anzeichen für eine interstitielle Lungenpathologie, eine erhöhte Wanddicke der Bronchiolen, verursacht durch Hyperplasie und -trophie der glatten Muskulatur, oder peribronchiale Entzündungsherde sind selbst 18 m. p. i. noch vorhanden, auch dann noch, wenn die Katzen keine Symptome einer HARD mehr zeigen (Dillon et al. 2017a, Maia et al. 2011, Venco et al. 2015).

Diese mit einer HARD einhergehenden erwähnten Veränderungen sind oftmals auch auf Röntgenbildern noch zu sehen, wenn keine Antikörper gegen Herzwürmer mehr gefunden werden können und die Zytologie einer bronchioalveolären Lavage (BAL) bereits physiologisch ist, nehmen allerdings im Lauf der Zeit an Intensität ab und waren laut einer Studie 18 m. p. i. deutlich geringgradiger als 8 m. p. i. (Dillon et al. 2017b). Von den insgesamt vier Katzen, die

experimentell über 18 Tage hinweg s. c. ein *D. immitis*-Homogenat von Spenderhunden injiziert bekamen, zeigte keine dieser Katzen sichtbare histologische oder röntgenologische Veränderungen, wohingegen die acht, die das Homogenat über 18 Tage i. v. in einer höheren Konzentration verabreicht bekamen, eine geringgradige interstitielle und peribronchiale Proliferation von Myofibrozyten und der glatten Muskulatur der Pulmonalarterien entwickelten. Außerdem konnten bei einer von zwei Katzen, die das Homogenisat nur neun Tage i. v. verabreicht bekamen, subtile interstitielle Veränderungen des Lungenparenchyms festgestellt werden, die, auch wenn die Gruppengröße klein und nicht repräsentativ war, darauf hindeuteten, dass durch die Injektion eine direkte Reaktion auf Nebenprodukte der Herzwürmer entsteht. Die Kurve der Reaktivität der Bronchialmuskulatur im Sinne einer Kontraktion, die durch Acetylcholin und Serotonin stimuliert wurde, stellte sich bei der i. v.-Gruppe, im Vergleich zur s. c. und nicht infizierten negativen Kontrollgruppe, abgeflacht dar. Diese Katzen zeigten also ein vermindertes bronchokonstriktorisches Ansprechverhalten, die bereits bei Katzen mit adulten *D. immitis* und peribronchialen Veränderungen beobachtet wurde. Die Kontraktilität und physiologische bronchiale Reaktion wurden durch einen direkten Effekt der Herzwürmer, ohne bronchiale Remodellierung, verändert, da eine Abflachung der Kurve, unabhängig von histologischen Veränderungen, auftrat und lässt darauf schließen, dass das Vorhandensein eines adulten *D. immitis*-Wurms in einem Lungenlappen diffuse Veränderungen in anderen Regionen auslösen kann. Die Empfindlichkeit gegenüber einer Stimulation mit Histamin war sowohl bei der s. c.-Gruppe, als auch bei der i. v.-Gruppe, im Vergleich zu mit adulten Herzwürmern infizierten Katzen, bei Vorliegen einer geringgradigen bronchialen Remodellierung signifikant erhöht, jedoch ohne gleichzeitige Erhöhung des Anteils an Mastzellen im Lungenparenchym (Dillon, Tillson, Wooldridge, Cattley, Brawner et al. 2014).

Am häufigsten histologisch zu finden und am charakteristischsten sind jedoch eine hochgradige Hypertrophie und -plasie glatter Muskelzellen der Tunica media mittlerer und kleiner Pulmonalarterien. Diese werden durch eine Vakuolisierung hervorgerufen, welche durch eine hydropische Degeneration, als Konsequenz von durch Endothelschäden und Hypertrophie des Endothels verursachten Änderungen in der Zellmembran entsteht. Ausgelöst werden diese Änderungen in der Zellmembran durch einen Nährstoff- oder Sauerstoffmangel und folglich gehen die genannten pathologischen Prozesse oftmals mit einem Riss der Membrana elastica interna, der inneren elastischen Lamina, sowie einer endothelialen Proliferation mit partieller oder kompletter Okklusion des Lumens, einher (Maia et al. 2011, Rawlings et al. 1990, Venco et al. 2015). Diese Hypertrophie ist jedoch nicht pathognomonisch für Dirofilariose, sondern ist

eine häufige pathologische Reaktion auf eine Vielzahl an Infektionen und Agenzien (Browne et al. 2005). Eine weitere mögliche, jedoch sehr seltene Komplikation stellt die Dissektion elastischer Arterien dar, ein Riss in der Tunica intima und somit eine folgende Infiltration der Gefäßwand mit Blutzellen, die wiederum zu einer Trennung der Tunica intima von der Tunica media führt (Biasato et al. 2016). Die Dissektion einer Pulmonalarterie wurde 2016 zum ersten Mal bei einer Katze gefunden, die gleichzeitig mit *D. immitis* infiziert war, und einen hochgradigen rechtsseitigen Hämothorax und Lungenpathologien, wie eine Bronchitis und Hypertrophie der glatten Muskulatur der Bronchien, aufwies (Biasato et al. 2016). In der Veterinärmedizin ist die Diagnose einer Pulmonalarterien-Dissektion äußerst ungewöhnlich, wurde zuvor ausschließlich bei Hunden und Rindern beobachtet und deren Pathogenese ist noch nicht vollständig verstanden (Biasato et al. 2016). Bei Hunden sind die häufigsten Ursachen einerseits eine Dilatation der Pulmonalarterie, im Sinne eines Aneurysmas, das als Folge eines persistierenden Ductus arteriosus oder Gefäßanomalien entstehen kann, andererseits eine chronische pulmonale Hypertonie (Jenni et al. 2007, Markovic et al. 2014, Scansen et al. 2015). Im vorher beschriebenen Fall wurde die Dissektion jedoch nicht auf eine der beim Hund häufigen Ursachen zurückgeführt, da keine Anzeichen für eine rechtsventrikuläre Hypertrophie erkennbar waren und somit das Vorliegen einer ursächlichen pulmonale Hypertension unwahrscheinlich war, sondern wurde mit dem Vorliegen von zwei Herzwürmern, die durch mechanische Irritation eine hochgradige chronische Entzündung der Tunica media und Tunica intima hervorgerufen hatten, einhergehend mit einer Degeneration der Tunica media, begründet (Biasato et al. 2016).

Pathologisch ließen sich in einer Studie mit 20 experimentell mit adulten *D. immitis* infizierten Katzen bei allen 5 m. p. i. Anzeichen arterieller Pathologien und Thrombusbildung nachweisen. Eine Blaufärbung der kaudalen Lungenlappen und Arterien jener war pathologisch erkennbar, was auf eine erhöhte Gefäßpermeabilität für Albumin hindeutete (Rawlings et al. 1990). Durchschnittlich waren 67,3 % der arteriellen Oberfläche von einer stattfindenden Zottenbildung betroffen, während in kleinen und mittleren Arterien des linken Kaudallappens eine myointimale Proliferation und in größeren, elastischeren Arterien eine fibromuskuläre Proliferation der Intima, den Abstand zwischen dieser und der Membrana elastica interna vergrößernd, gefunden wurde (Rawlings et al. 1990). Eine Hypertrophie und -plasie der Tunica media der Arterien wurde allerdings auch zu einem geringen Anteil in nicht infizierten Katzen gefunden (Rawlings et al. 1990). Der Schweregrad der Hypertrophie ist dabei von der Art der Infektion abhängig, so wiesen Katzen mit adulten Herzwürmern eine höhergradige Hypertrophie

auf als Katzen, bei denen keine Adulten, aber Antikörper gegen *D. immitis* nachgewiesen werden konnten, und stellte sich bei Katzen, die keine Anzeichen einer Exposition gegenüber *D. immitis* zeigten, bei denen weder Adulte, noch Antikörper oder Antigene gefunden werden konnten, am geringgradigsten dar (Browne et al. 2005). Zusätzlich wurde in einigen Gefäßen eine Okklusion des Lumens festgestellt, die auf eine Ausfüllung der Arterienfläche mit Tunica media von über 95 % zurückzuführen und deren Häufigkeit signifikant mit dem Vorliegen einer HWD oder Seropositivität assoziiert war (Browne et al. 2005). Dieser Verschluss trat bei Katzen mit adulten Herzwürmern, bei denen über 40 % der kleinen Pulmonalarterien betroffen waren, häufiger auf und kommt bei Katzen generell öfter vor als bei Hunden (Browne et al. 2005, Dingman et al. 2010). Ursächlich für diese Hypertrophie können die mechanische Irritation der Parasiten auf das Endothel, wobei jedoch nur selten Würmer in den mittleren und kleinen Pulmonalarterien gefunden werden, die physiologische Reaktion auf Änderungen der Hämodynamik, die Aktivierung von Endothelzellen oder PIMs, oder das Entstehen einer vasculären Entzündung oder Thrombose, sein (Browne et al. 2005, Venco et al. 2015). Zudem wiesen Arterien vom muskulären Typ häufig dilatierte Verzweigungen, ähnlich wie sie bei pulmonaler Hypertension beobachtet werden können, auf, wohingegen diese nur bei drei Katzen auftrat und sich bekannterweise seltener entwickelt, als bei Hunden mit einer HWD (Rawlings et al. 1990).

Da bei Katzen seltener eine pulmonale Hypertension entsteht, zeigen sich bei diesen kaum kausale Pathologien wie ein Cor pulmonale, eine Rechtsherzhypertrophie, und ein daraus resultierendes Rechtsherzversagen. In einer Studie mit experimentell mit 100 *D. immitis* L3 infizierten Katzen, konnte 8 und 18 m. p. i. keine Hypertrophie des rechten Ventrikels, jedoch ein signifikant höherer Anteil an myokardialem Kollagen in gesunden Katzen, also ein offensichtlicher Verlust dessen bei infizierten, beobachtet werden. Zudem ergab sich eine statistisch signifikante moderate negative Korrelation zwischen dem Kollagenanteil im rechten Ventrikel des Herzens und einerseits dem Schweregrad der Lungenparenchymopathologien, da dieser umso geringer war, je schwerwiegender sich die Veränderungen in der Lunge darstellten und andererseits dem Ausmaß der Veränderungen in den Lungenarterien und -arteriolen. Einen Kollagenverlust im rechten Ventrikel, aber keine Änderung der Masse dessen, wiesen sowohl Katzen auf, die unbehandelt waren und bei denen sich adulte Herzwürmer entwickeln konnten, als auch in solchen mit unreifen, aber keinen adulten Würmern und HARD, die mit Ivermectin (150 µg/kg, p. o.) behandelt wurden, um den Lebenszyklus der Herzwürmer zu verkürzen, und zusätzlich in solchen, bei denen eine Entwicklung von L3 und L4 zu L5 mit Selamectin (topisch)

verhindert wurde. Diese Abnahme myokardialen Kollagens könnte permanent und irreversibel sein, da sie selbst bei mit Selamectin behandelten Katzen 18 m. p. i. noch persistierte (Winter et al. 2017). Eventuell könnte diese genannte Veränderung im rechten Ventrikel eine Konsequenz zirkulierender se- und exkretorischer Produkte von *D. immitis* sein, die nach González et al. (2015) eine Verringerung der extrazellulären Matrix von Pulmonalarterien zur Folge haben (González-Miguel, Morchón, Siles-Lucas et al. 2015, Winter et al. 2017). Zumal eine Reduktion des Kollagenanteils im rechten Ventrikel auch bei Hunden beobachtet wurde, die an einer HWD erkrankt waren, und im weiteren Verlauf eine pulmonale Hypertonie entwickelten, könnte das seltene Vorkommen dieser bei Katzen im Entstehen eines pulmonalen Kollateralkreislaufs und somit Verhinderung einer solchen Pathologie begründet sein (Winter et al. 2017).

Weitere schwerwiegende Auswirkungen, wie eine systemische anaphylaktische Reaktion, hervorgerufen durch das Freiwerden von *D. immitis*-Antigenen beim Absterben der Würmer, resultierend in einem Vasospasmus der Arterien und einer Proliferation von Myozyten, können auftreten und sind eventuell für den perakuten Verlauf der Erkrankung und plötzlichen Tod, ohne vorangegangene Symptome, verantwortlich (reviewed in Browne et al. 2005, Pennisi et al. 2020). Dieser akute Kollaps im Zuge einer HWD tritt bei Katzen wesentlich häufiger als bei Hunden auf (Litster et al. 2008). Außerdem werden über die Kutikula geschädigter Würmer vermutlich große Mengen an Antigenen frei, wobei durch eine Überreaktion des Immunsystems, ein anaphylaktischer Schock mit begleitenden Symptomen wie Dyspnoe, bis hin zur Apnoe, Hypoxie, systemische Hypotension und Zyanose, aber auch gastrointestinale Symptome wie Würgen, Erbrechen und ein Anschwellen des Gesichts, entstehen können (Litster et al. 2008, Litster und Atwell 2006, Simón et al. 2012). Da die Lunge das dominierende Schockorgan der Katze ist, sind die Symptome überwiegend respiratorischer Natur, wobei die Ausprägung und der Schweregrad derer, vor allem der Hypotension, direkt proportional zur Quantität der freiwerdenden Antigene zu sein scheint (Litster et al. 2008, Simón et al. 2012). Es konnte außerdem ein gleichzeitiges Absinken der Sauerstoffsättigung bei Katzen, denen eine Lösung mit toten *D. immitis*-Wümmern injiziert wurde, beobachtet werden (Litster et al. 2008). Hämatologisch wurde bei einem anaphylaktischen Schock, ausgelöst durch Antigene von *D. immitis*, ein erhöhter Hämatokrit festgestellt (Litster et al. 2008, Litster und Atwell 2006). Dieser kann einerseits durch die direkten Folgen der anaphylaktischen Reaktion selbst, also dem Verlust von intravasaler Flüssigkeit, hervorgerufen durch eine Kombination aus erhöhter

Gefäßpermeabilität, vermindertem peripheren Widerstand und daraus resultierender Umverteilung des Blutvolumens, entstehen. Andererseits kann jener eine Folge von Kontraktionen der Milz sein, die durch einen erhöhten Sympathikotonus hervorgerufen werden, der der vorliegenden akuten Hypoxämie, mit darauf folgender Entlassung von Erythrozyten ins Blut, folgt (Litster und Atwell 2006).

Die Immunantwort mit Immunglobulin G-Antikörpern (IgG) gegen *D. immitis* und *Wolbachia* ist bei Katzen äußerst ausgeprägt (Simón et al. 2012). In einer Studie, in der Katzen experimentell mit L3 infiziert wurden, zeigte sich eine moderate frühzeitige IgG-Antwort gegen somatische Antigene der Larven nach 02 m. p. i., vor einer Immunreaktion auf den Parasiten selbst, die nach einem Peak 1 m. p. i. kontinuierlich absank, um 4 m. p. i. einen basalen Ausgangswert zu erreichen und eine einsetzende Produktion von Antikörpern gegen adulte Herzwürmer nach 26 m. p. i. (Prieto et al. 2001, Prieto et al. 2002). Die niedrige Konzentration von IgG gegen L3 und das zeitlich begrenzte Vorhandensein dieser sind vermutlich Folgen kurzen Lebensdauer der infektiösen Larven, die drei bis neun Tage beträgt (Prieto et al. 2001). Bei Katzen, die 30 d. p. i. mit Ivermectin behandelt wurden, zeigte sich ein Absinken des IgG-Spiegels nach Abtötung der Larven 45 d. p. i., wohingegen die Immunglobuline gegen die Oberflächenproteine von *Wolbachia*, im Englischen *Wolbachia* surface protein (WSP), gleichzeitig mit dem Absinken der Larvenanzahl und Freiwerden von *Wolbachia* in den Wirtskörper, weiterhin anstiegen (Prieto et al. 2002). Ein kontinuierlicher Anstieg von IgG gegen synthetische Proteine von *D. immitis* (Dipp) und WSP konnte in einer weiteren Studie, mit zehn experimentell mit 50 L3 von *D. immitis* infizierten Katzen, beginnend 26 m. p. i, dem Ende der Studie, beobachtet werden (Morchón et al. 2004). Zusätzlich wurden 19 von 34 mit 30 L3 infizierten Katzen 30 d. p. i. mit Ivermectin (24 µg/kg) behandelt, was zu einer drastischen Abnahme von IgG, sowohl gegen Dipp, als auch gegen WSP, 45 d. p. i., 15 Tage nach der Behandlung entsprechend, führte (Morchón et al. 2004). Nach 4 m. p. i. war die Konzentration von IgG gegen Dipp in dieser Gruppe bereits wieder so niedrig wie der Ausgangswert vor der Infektion, wohingegen die Antikörper gegen WSP weiterhin kontinuierlich anstiegen (Morchón et al. 2004). Bei den restlichen 15 von 34 Katzen, die nicht mit Ivermectin behandelt wurden, zeigte sich ein ähnliches Aktivitätsmuster der IgG, wie bei den zehn unbehandelten beobachtet werden konnte (Morchón et al. 2004). In insgesamt acht Katzen konnten Antikörper gegen WSP, jedoch nicht gegen Dipp gefunden werden, was durch wiederholte Infektionen, bei denen das Absterben einer großen Anzahl an Larven ein persistierendes Freiwerden und Vorhandensein von *Wo-*

bachia auslöste, begründet sein könnte (Morchón et al. 2004). Anscheinend ist das Immunsystem von Katzen durch diese starke spezifische IgG-Antwort in der Lage, die meisten infektiösen Larven und einen Teil der präadulten und adulten Würmer zu zerstören (Morchón et al. 2004). Außerdem könnte diese langanhaltende humorale Immunantwort gegen WSP eine potenzielle Erklärung für die natürliche Resistenz von Katzen gegenüber einer HWD sein, da diese die Larven bei einer erneuten Infektion, wenn dieser bereits eine Infektion vorausgegangen war, eventuell schneller bekämpfen können (Lee und Atkins 2010).

In einer Studie, die den Einfluss von *Wolbachia* auf die Pathogenese einer HWD untersuchte, konnten keine signifikanten Unterschiede im Schweregrad der pulmonalen Läsionen, ausgelöst durch das Vorhandensein, oder Fehlen von Antikörpern gegen WSP, oder der DNA des Bakteriums, festgestellt werden (Dingman et al. 2010). Allerdings konnte eine Interaktion des Bakteriums mit Monozyten, Makrophagen, dendritischen Zellen und Neutrophilen festgestellt werden, die die Ausschüttung von proinflammatorischen Mediatoren intensiviert und zur pulmonalen Entzündung und einer Nephritis, die eventuell auftreten kann, beiträgt (American Heartworm Society 2019a, Bouchery et al. 2013, Lee und Atkins 2010). Zusätzlich kann *Wolbachia* die Expression des cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4, das die Aktivität von T-Helferzellen herunterreguliert und des heat shock protein 60, das eine Ausschüttung von Zytokinen durch Monozyten und deren darauffolgende Apoptose bewirkt, auslösen (Bouchery et al. 2013). Auch bezüglich der Bronchoreaktivität zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen mit *D. immitis* infizierten Katzen, die Antikörper gegen WSP aufwiesen, und solchen, die dies nicht taten, da bei jenen mit Antikörpern in der durchgeführten Ganzkörperplethysmografie veränderte Indices, die eine Bronchokonstriktion anzeigen, festgestellt werden konnten (García-Guasch et al. 2013). Auf Grund der erzielten Ergebnisse wird gefolgert, dass *Wolbachia* zu einer Verschlimmerung der Bronchoreaktivität beiträgt (García-Guasch et al. 2013).

Nach einer Infektion mit *D. immitis* werden Eikosanoide, wie Prostaglandine, Thromboxane und Leukotriene, ausgeschüttet, die beim Metabolismus von Arachidonsäure und anderen ungesättigten Fettsäuren entstehen und Entzündungs-, sowie immunologische Reaktionen steuern. Prostaglandine lösen eine Vasodilatation aus und besitzen, durch die Aktivierung der TH-2-Immunantwort, eine antiinflammatorische Wirkung, während Thromboxane eine Vasokonstriktion hervorrufen und die TH-1-Immunantwort stimulieren und somit proinflammatorisch wirken. Leukotriene wiederum stehen in Zusammenhang mit der Gefäßpermeabilität, Chemotaxis und Aktivierung polymorphkerniger Leukozyten (Morchón, Roca et al. 2007). In den ersten zwei Monaten nach der Infektion wird von Katzen überwiegend Prostaglandin E2

(PGE₂), mit Höchstwerten 60 d. p. i., ausgeschüttet, wohingegen nach dem Erreichen der adulten Würmer von den Pulmonalarterien Thromboxan B₂ (TxB₂) und Leukotrien B₄ (LTB₄), mit Höchstwerten 180 d. p. i., dominieren. PGE₂ sank in einer Studie mit sowohl experimentell, als auch natürlich mit Herzwürmern infizierten und einer Kontrollgruppe aus nicht infizierten Katzen, kontinuierlich ab 60 d. p. i. und lag 120 und 180 d. p. i. immer noch auf einem höheren Niveau als vor der Infektion. Die Werte von PGE₂, TxB₂ und LTB₄ waren in natürlich und experimentell Infizierten ähnlich. Die Dominanz und hohe Konzentration von TxB₂ ist sechs Monate nach der Infektion mit Antikörpern gegen WSP vergesellschaftet, während die Expression von PGE₂ auf die Stimulation durch Antigene von *D. immitis* zurück zu führen ist. Vermutlich ist die Ausschüttung von Eikosanoiden im Zuge einer HWD zeitabhängig, da die Konzentration von PGE₂ in natürlich infizierten Katzen niedriger war, als TxB₂ und LTB₄, während diese in experimentell Infizierten 60 d. p. i. höher, als die der anderen beiden Eikanoide, anstieg. So könnte der Anstieg von PGE₂ auf die Überlebensmechanismen der Würmer zurück zu führen sein, wohingegen die Erhöhung der Konzentration von TxB₂ und LTB₄, zeitgleich mit den Prozessen, die durch die Ankunft der präadulten Würmer in den Pulmonalgefäßen 56 m. p. i. ausgelöst werden, die Entzündungsreaktion und Thrombusbildung beeinflussen könnte. Durch eine Behandlung mit Ivermectin veränderte sich das Aktivitätsmuster der Eikanoide, so war die Konzentration von PGE₂ in behandelten Katzen niedriger als in unbehandelten und LTB₄ stieg kontinuierlich an, um am Tag 135 nach der Behandlung ein Maximum, entsprechend 165 d. p. i., zu erreichen. Im Gegensatz dazu wurde bei den Unbehandelten der Maximalwert 180 d. p. i. gemessen. Nach Erreichen des Maximums sank LTB₄ in behandelten Katzen ab, was in einem Rückgang der Entzündungsreaktion und Thrombusbildung begründet sein könnte, nachdem die abgestorbenen Larven vom Immunsystem beseitigt wurden (Morchón, Roca et al. 2007).

Es scheint keine Prädispositionen für eine Infektion mit *D. immitis* bei Katzen bezüglich des Alters zu geben, da sie in allen Altersklassen und ohne vorliegende Immunsuppression stattfinden kann, jedoch betreffend der Rasse scheinen kurzhaarige Hauskatzen ein erhöhtes Infektionsrisiko zu tragen (Atkins et al. 2000, Litster und Atwell 2008). Das Durchschnittsalter von erkrankten Katzen betrug in einer Studie in den USA 6,35 Jahre (Atkins et al. 2001). Über die Geschlechterprädisposition ist keine eindeutige Aussage zu treffen, da in manchen Studien männliche Katzen ein höheres Risiko trugen, an einer Herzwurmerkrankung zu leiden, als weibliche, in anderen Studien konnte dieser Unterschied jedoch nicht beobachtet werden (Atkins et al. 2000, Atkins et al. 2005). Freilebende Katzen tragen sicherlich ein höheres Risiko

sich mit Herzwürmern zu infizieren als solche, die ausschließlich in der Wohnung gehalten werden (Genchi et al. 2008).

Kardiopulmonale Dirofilariose kann bei Katzen eine große Bandbreite an unspezifischen Symptomen hervorrufen, zum Beispiel solche respiratorischer Natur, wie Husten und Dyspnoe, aber auch gastrointestinale, wie chronisches Erbrechen und Durchfall, neurologische Symptome oder das völlige Fehlen klinischer Anzeichen und einen plötzlichen Tod (Litster und Atwell 2008, Simón et al. 2012). Häufig weisen Katzen asymptomatische Krankheitsverläufe im Zuge von Infektionen mit *D. immitis* auf, die eine vollständige Entwicklung durchmachen, wie im Fall von 28 % der 50 untersuchten Kasus von Katzen, bei denen eine HWD als Zufallsdiagnose gestellt wurde, deutlich wird (Atkins et al. 2000, Lee und Atkins 2010, Venco et al. 2015). Dieses Fehlen von Symptomen scheint auf der Fähigkeit lebender Herzwürmer zu beruhen, das Immunsystem zu unterdrücken und die Neovaskularisation modulieren zu können, resultierend in einer antiinflammatorischen Wirkung und Verringerung der klinischen Symptome, bis hin zum kompletten Verschwinden derer (Venco et al. 2015). Jene Katzen sind subklinisch infiziert, bis es zum Absterben der Würmer kommt, danach lässt die erwähnte Suppression des Immunsystems nach und die Reaktion dessen fällt umso heftiger aus (Litster und Atwell 2008, Venco et al. 2015). Auch ein perakuter Verlauf mit plötzlichem Versterben, ohne dem vorherigen Vorliegen von Symptomen, kann auftreten und wurde in einer retrospektiven Studie von 50 Fällen feliner HWD bei 10 % der Katzen beobachtet (Atkins et al. 2000). Die Wahrscheinlichkeit eines solchen Krankheitsverlaufs oder letalen Ausgangs der Erkrankung verhielt sich direkt proportional zum Alter der Katze bei Diagnosestellung, erhöhte sich also, je älter das Tier war (Genchi et al. 2008).

Wenn allerdings Symptome auftreten, sind diese, vor allem bei chronischen Infektionen, am häufigsten respiratorisch, wie in einer retrospektiven Studie von Katzen mit HWD, in der bei 64 % (32/50) Dyspnoe und Husten beobachtet werden konnte, festgestellt wurde. Bei 34 % (17/50) trat Erbrechen auf, das im Zuge des weiteren Krankheitsverlaufs zu Gewichtsverlust bis hin zu Kachexie führen kann (Atkins et al. 2000, Simón et al. 2012). Bei Katzen wird eine aberrante Lokalisation der L4 wesentlich öfter, als bei Hunden, beobachtet, so wurden Larven, aber auch Adulte, beispielsweise in Körperhöhlen und dem Zentralnervensystem (ZNS) gefunden (Favole et al. 2013, Simón et al. 2012). Auch in experimentellen Infektionen mit 100 L3 konnten in zwei von zehn Katzen Herzwürmer im ZNS nachgewiesen werden (McCall et al. 1992). Ebenfalls wurde das Vorhandensein eines weiblichen adulten Wurmes im Epiduralraum

mit daraus resultierender Steatitis in einer Katze gefunden (Favole et al. 2013). In Folge dessen können neurologische Symptome, wie Ataxie, Paresen, Synkopen, Vestibularsyndrom, Kopfschiefhaltung, Krampfanfälle und akute Blindheit auftreten (Atkins et al. 2000, Favole et al. 2013, Lee und Atkins 2010, Simón et al. 2012).

Unter dem bereits erwähnten Begriff HARD wird eine klinische Manifestation, die bei Hunden weniger häufig beobachtet wird, und zirka drei Monate nach einer Infektion mit dem Beginn von Symptomen erkennbar ist, zusammengefasst und entsteht durch das erstmalige Auftreten und Absterben unreifer Würmer in den Pulmonalarterien (Lee und Atkins 2010). Im Zuge dieser Ausprägung können Symptome wie Dyspnoe, Husten und Giemen beobachtet werden, die jedoch vom chronischen Verlauf kardiopulmonaler *Dirofilariose* unterschieden werden müssen, bei dem Symptome, wie Dyspnoe, Husten, Hämoptyse, Kollaps, Erbrechen, neurologische Symptome, Herzfehler und plötzlicher Tod, verursacht durch eine vaskuläre, parenchymale und kardiale Reaktionen auf die Anwesenheit, das Absterben oder Abbau von adulten Herzwürmern, erst sieben Monate nach einer Infektion entstehen (Lee und Atkins 2010). Im Gegensatz zu dieser Chronizität besteht allerdings die Möglichkeit einer Selbstlimitierung der Krankheit, die bei vielen Katzen auftritt. In einer Studie über die Krankheitsdauer und Lebenserwartung von an HWD erkrankten Katzen überlebten jene, bei denen eine Selbstheilung eintrat, signifikant länger, als beispielsweise solche mit hypertropher Kardiomyopathie, chronischer Niereninsuffizienz oder Neoplasien (Genchi et al. 2008, Litster und Atwell 2008).

Im Zuge des progressiven Verlaufs kann ebenfalls ein Vena-cava-Syndrom, ausgelöst durch Würmer im Ventrikel oder Atriums des rechten Herzens, der V. cava oder in allen drei Lokalisationen, entstehen, das bei Katzen, auf Grund der meist milden Infektionen, jedoch selten auftritt, allerdings schon von ein bis zwei Würmern ausgelöst werden kann (Venco et al. 2015). Bei Hunden, vor allem kleinen Rassen, tritt dieses Syndrom häufiger auf und wird, auch bei Katzen, durch das Vorhandensein der Würmer in den genannten Lokalisationen und die dadurch entstehende Änderung der Hämodynamik und Funktion der Trikuspidalklappe, beispielsweise eine gering- bis hochgradige Regurgitation, ausgelöst, welche eine Druckerhöhung innerhalb des rechten Ventrikels und eine Obstruktion der Atrioventrikularöffnung zur Folge haben (Simón et al. 2012). Im weiteren Verlauf entsteht eine Trikuspidalklappeninsuffizienz, wodurch es zu einer Volumensüberlastung sowohl im rechten Atrium, als auch der V. cava caudalis kommt und somit der Rückfluss des Blutes erschwert wird (Simón et al. 2012). Oft führt dieses Geschehen, durch eine entstehende Hämolyse, Hämoglobinurie und disseminierten intravasale Koagulopathie (DIC) zum Tod des Tieres (Simón et al. 2012).

Symptome eines V. cava-Syndroms sind unter anderem Dyspnoe, Lethargie, ein systolisches Herzgeräusch mit Punctum maximum im 3.4. rechten Interkostalraum, Stauung und Pulsation der V. jugularis, ein sogenannter positiver Venenpuls, sowie Anämie, Hämoglobinurie, Hepatopathien, Nierenversagen, DIC und Rechtsherzversagen (Venco et al. 2015).

Eine weitere Folge chronischer parasitärer Infektionen, die mit einer großen Menge an Mikrofilarien einhergehen, kann eine Glomerulonephritis mit folgender Proteinurie darstellen, die auch bei Hunden beobachtet wurde (Mazzariol et al. 2010, Venco et al. 2015). Diese Glomerulopathie ist vermutlich immunmediert und wird wahrscheinlich durch eine kontinuierliche Freisetzung von antigenem Material, das zur Bildung und Ablagerung von Antigen-Antikörper-Komplexen führt, ausgelöst (Atkins et al. 2011, Mazzariol et al. 2010, Venco et al. 2015). In einer Studie konnte in 14 von 50 (28%) experimentell mit 60 *D. immitis* L3 infizierten Katzen, in denen reife Herzwürmer gefunden wurden, eine Mikroalbuminurie zirka 8 bis 12 m. p. i. nachgewiesen werden. Diese ist als unphysiologisches Vorhandensein von Albumin im Harn definiert ist, das jedoch in einer geringeren Konzentration als mit einem Harnteststreifen nachweisbar ist. Hinweisgebend ist eine Mikroalbuminurie auf eine mikrovaskuläre Schädigung und dient als guter Indikator für eine frühe Nierenerkrankung. Von diesen 14 Katzen, in denen eine Mikroalbuminurie gefunden wurde, hatten vier zusätzlich eine massive Hämaturie, deren Ausprägung signifikant positiv mit der Wurmbürde korrelierte, ursächlich dafür eventuell eine Hämolyse, wobei diese Fälle nicht weiter ausgewertet wurden und somit insgesamt 21,7 %, also 10 von 46 infizierten Katzen ohne Hämaturie, eine Mikroalbuminurie aufwiesen. In 20 % dieser Katzen, im Gegensatz zu 38 % Katzen ohne Mikroalbuminurie, wurde eine klinisch relevante Wurmbürde gefunden, wobei weder mittels des Antikörpertiters, noch der Antikörperpositivität das Vorliegen einer Mikroalbuminurie prognostiziert werden konnte. In allen Katzen, bei denen eine Mikroalbuminurie nachgewiesen wurde, war das Protein-Kreatinin-Verhältnis im Urin (UPC), bei physiologischer Konzentrierungsfähigkeit der Niere, verändert und lag bei 9 von 10 Katzen $> 0,4$, eine Proteinurie erkennen lassend. Insgesamt 98 % (46/47) der Katzen, die Antigene von *D. immitis* mit dem Harn ausgeschieden haben, hatten eine HWD mit adulten Würmern und es zeigte sich eine 97,5%ige Übereinstimmung zwischen dem Auffinden von Antigenen im Serum und im Harn, was dafürspricht, dass die Antigene von Herzwürmern in nachweisbaren Mengen mit den Glomeruli und Tubuli der Nieren in Kontakt treten. Natürlich mit *D. immitis* infizierte Katzen zeigten häufiger, im Vergleich zu nicht infizierten, und gleichzeitig eine signifikant höhergradige Proteinurie, die mittels eines Harnteststreifens gemessen wurde (Atkins et al. 2011). Diese Funde besitzen klinische Relevanz, da eine persistierende

Proteinurie mit einem unauffälligen Harnsediment einerseits einen Marker für eine chronische Nierenerkrankung und andererseits einen negativen Prognosefaktor derer darstellt (Atkins et al. 2011, Lees et al. 2005). Allerdings konnte weder bei den experimentell, noch natürlich infizierten Katzen Anzeichen für eine tubuläre Schädigung gefunden werden, da anhand der photometrischen Messung des spezifischen Gewichts des Harns kein Verlust der Konzentrationsfähigkeit festgestellt werden konnte. Es konnte zudem keine eindeutige Ursache für die Proteinurie gefunden werden, da es nicht möglich war, einen Zusammenhang zwischen dieser und mehreren möglichen Faktoren, wie dem Geschlecht, der Wurmbürde, dem Vorhandensein von Mikrofilarien, Antikörperstatus oder dem Nachweis von Antigenen im Serum oder Urin herzustellen (Atkins et al. 2011). Auffallend jedoch war das Vorliegen einer Mikroalbuminurie ausschließlich bei Katzen mit adulten Würmern, nicht aber bei solchen mit sich entwickelnden Larvenstadien, wobei zwischen einem positiven Antigentest und dem Entstehen einer Proteinurie keine offenkundige Verbindung hergestellt werden konnte. Experimentell induzierte niedrige Wurmbürden, von ein bis vier adulten Herzwürmern, wie sie in natürlichen Infektionen öfter zu finden sind, führten ebenso wahrscheinlich zu einer Proteinurie, wie hohe Wurmbürden (Atkins et al. 2011). Zusätzlich wurden immunmedierte Glomerulonephritiden in einem mit *D. immitis* infizierten Leopard und einer Schwarzfußkatze nachgewiesen (reviewed in Mazzariol et al. 2010).

Die subkutane Dirofilariose, ausgelöst durch eine Infektion mit *D. repens*, wird bei Katzen in der Literatur selten beschrieben und äußert sich entweder durch schmerzlose, nicht entzündliche, subkutane Knoten, bestehend aus Zysten, die die adulten Parasiten und Mikrofilarien umschließen, oder verläuft, aufgrund der opportunistischen Lebensweise von *D. repens* wesentlich häufiger, asymptomatisch (European Scientific Counsel Companion Animal Parasites 2020, Simón et al. 2012, Tarello 2011). Die Parasiten können ebenso in Muskelfaszien, perirenales Fett, in die Bauchhöhle, die okuläre Konjunktiva oder den Glaskörper wandern und dort aufgefunden werden (European Scientific Counsel Companion Animal Parasites 2019, Simón et al. 2012). In manchen Fallberichten wurden Würmer auch in der Milz, Leber, den Nieren, Lungen, dem Herzen und Gehirn gefunden (Simón et al. 2012). Wenn Symptome auftreten, können meist zwei Syndrome unterschieden werden, wobei einerseits eine multifokale noduläre, andererseits eine papulöse Dermatitis mit Juckreiz auftreten, die durch mechanische und toxische Einwirkungen des Parasiten oder immunmedierte Prozesse hervorgerufen werden und innerhalb einer Zeitspanne von ein paar Monaten bis zu mehreren Jahren entstehen können. Da die adulten Würmer im subkutanen Gewebe des Wirts leben, wurden im Zuge

einer Infektion ebenfalls Hautveränderungen wie Alopezie, Erytheme, Papeln und Krusten bei Katzen mit positiver Mikrofilariämie oder positiver PCR beschrieben, deren Ausprägung eine saisonale Periodizität, abhängig von der Anzahl an zirkulierenden Mikrofilarien, aufweisen kann. Pruritus konnte in allen von 31 Fällen, Alopezie in 77,4 %, Erytheme in 74,2 %, Papeln in 51,5 % und Krusten in 29 % von Katzen mit subkutaner Dirofilariose beobachtet werden, wobei 80 % (25/31) eine Koinfektion mit *Mycoplasma haemofelis* aufwiesen und zusätzlich Anorexie, Lymphadenomegalie, anämische Schleimhäute, Lethargie, Konjunktivitis und eine erhöhte innere Körpertemperatur zeigten. Kutane Symptome werden durch kapilläre Embolisation der Mikrofilarien, Wanderung der adulten Würmer durch subkutanes Gewebe, immunologisch-allergische Reaktionen gegenüber den L3-L5 und Mikrofilarien und von den Parasiten produzierte Toxine hervorgerufen (Simón et al. 2012, Tarello 2011).

Insgesamt jedoch sind Fallbeschreibungen der felines subkutanen Dirofilariose in der Literatur selten zu finden und häufig Zufallsbefunde, wie beispielsweise in Kiew, der Ukraine, und in Iasi, Rumänien, wo während der Durchführung einer Kastration Nematoden aus der Subcutis des Skrotums und dem Samenstrang entnommen und später als *D. repens* identifiziert werden konnten. Adulte *D. repens*-Würmer konnten in der ukrainischen Fallstudie zum ersten Mal aus einer Katze isoliert werden, in der rumänischen bestand zusätzlich eine Mikrofilariämie, die zum ersten Mal bei einer Katze mit subkutaner Dirofilariose und gleichzeitigem Vorhandensein von Adulten gefunden werden konnte (Ciuca et al. 2020, Mazurkevich et al. 2004). Im Jahr 2017 wurde erstmals eine Fallstudie einer symptomatisch mit subkutaner Dirofilariose infizierten Katze, die mit subkutanen Knoten am Rumpf vorstellig wurde, aus denen adulte Würmer isoliert werden konnten, in Italien veröffentlicht. Anfangs von einer Neoplasie ausgehend wurde eine Computertomografie-Aufnahme (CT) angefertigt, wobei die Lokalisation der drei Knoten am lateralen und dorsalen Aspekt der Thoraxwand, einer davon die Muskelschicht infiltrierend, festgestellt werden konnte. Die Knoten hatten einen Durchmesser von zirka 2 x 2 cm, die Ränder konnten teilweise deutlich, teilweise schlecht abgegrenzt werden, es konnte eine zirkuläre Kontrastanreicherung mit hyperdensen Randbereichen festgestellt werden und die Veränderungen wurden als Fibrosarkom diagnostiziert. Im Zuge der zytologischen Beurteilung einer Feinnadelaspiration (FNA) wurde ein gemischtes entzündliches Zellbild, bestehend aus Makrophagen, eosinophilen Granulozyten und Lymphozyten, aber auch Nematodenlarven und Adulten gefunden, die morphologisch und mittels PCR als *D. repens* identifiziert wurden. Histologisch wurde rund um die adulten Würmer ein entzündliches Infiltrat, zusam-

mengesetzt aus neutrophilen Granulozyten, Makrophagen und Zelldebris beobachtet, während in der Peripherie der Läsion eine diffuse Infiltration mit Eosinophilen, Mastzellen, Lymphozyten und Plasmazellen, Einblutungen und Neovaskularisation sichtbar wurde, was für eine chronische granulomatöse Entzündung sprach. Ein Nachweis von Mikrofilarien mittels modifiziertem Knott-Test konnte allerdings nicht erbracht werden (Manzocchi et al. 2017).

Mikrofilarien von *D. repens* wurden ebenfalls in der Leber einer Katze aus Südafrika, die mit akutem Leberversagen diagnostiziert wurde, mittels FNA nachgewiesen. Außerdem wurde im Blut jener eine massive Mikrofilariämie, ohne Vorliegen einer bakteriellen Infektion, und eine hepatozelluläre Reaktion festgestellt (Schwan et al. 2000). Ein direkter Beweis, dass die Mikrofilarien für das Leberversagen verantwortlich waren, konnte nicht erbracht werden, jedoch wurde darauf geschlossen, da sich der klinische Status der Katze nach erfolgter Therapie, mit unter anderem Ivermectin, rapide verbesserte und drei Tage nach der Behandlung keine Mikrofilarien mehr im Blutaussstrich nachgewiesen werden konnten (Schwan et al. 2000).

3.1. Parasit-Wirt-Beziehung

Bei Katzen schafft es nur ein geringer Anteil an infektiösen *D. immitis*-Larven eine Entwicklung zu adulten Würmern zu durchlaufen, der Großteil geht davor zu Grunde (Morchón et al. 2004). Ebenso wie das Immunsystem des Wirts auf die Ankunft und Anwesenheit von *Dirofilaria* reagiert, um diese zu bekämpfen, haben diese selbst Strategien entwickelt, um das eigene Überleben zu sichern, die wiederum Einfluss auf die Pathogenese der Erkrankung nehmen können. Manche dieser Überlebensmechanismen dienen dazu, die intravasale Abwehr- und Immunreaktionen des Wirts zu umgehen, so kann beispielsweise mittels metabolischer Produkte der Würmer, ex- oder sekretorischer Antigene mit antikoagulatorischer oder fibrinolytischer Wirkung, in das hämostatische System dessen eingegriffen werden, wie bereits im Zuge anderer parasitärer Infektionen beobachtet werden konnte (Diosdado et al. 2020, González-Miguel, Morchón, Carretón et al. 2015). Diese Strategien tragen zur Komplexität der Parasit-Wirt-Beziehung von Dirofilariose bei und bestehen zum Beispiel aus Inhibitoren der primären oder sekundären Hämostase oder Verstärken der fibrinolytischen Aktivität von Plasmin, die zu einer Lyse des sich im Zuge der Blutgerinnung bildenden Fibrinthrombus führt. Eine antikoagulatorische Aktivität und der Einfluss auf die Gerinnungskaskade von ex- und sekretorischen Antigenen (DiES) von adulten *D. immitis*-Würmern konnten in einer Studie nachgewiesen werden, in der zwei Tests der Gerinnungsdiagnostik, die aktivierte partielle Thromboplastinzeit und Prothrombinzeit, in mit Antigenen versetztem Blut von gesunden Hunden, verlängert waren.

Da im Gegensatz dazu die Thrombinzeit nicht verlängert war, somit keine direkte Beeinflussung der Aktivität von Fibrinogen durch die Antigene stattgefunden hatte, wurde auf eine Modifikation des intrinsischen, extrinsischen oder gemeinsamen Wegs der Gerinnungskaskade, eine oder mehrere Ebenen vor der Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin, durch DiES geschlossen. Gehemmt durch Proteine in DiES wird allerdings die Aktivität des aktivierten Faktors X, indem eine Komplexbildung hervorgerufen wird, der ein Bindeglied zwischen dem intrinsischen und extrinsischen System darstellt, für beide von essenzieller Bedeutung ist und als Enzym die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin auslöst, was wiederum eine Konversion von Fibrinogen in Fibrin zur Folge hat. Auf diese Weise könnten Herzwürmer möglicherweise in der Lage sein, ihren Lebensraum in den Gefäßen ihrer Wirte so zu beeinflussen, dass keine Gerinnsel entstehen können und somit ein längeres Überleben gesichert wird (Diosdado et al. 2020).

Eine weitere Modellierung und Beeinflussung des intravasalen Lebensraums von *D. immitis* könnte über die Fähigkeit zur Aktivierung des fibrinolytischen Systems mittels mehrerer Moleküle in sowohl ex- und sekretorischen Produkten stattfinden, als auch Oberflächen-assoziierte Antigene, die Plasminogen (PLG) binden, die Bildung von Plasmin fördern oder das Gefäßendothel durch eine vermehrte Expression physiologischer Plasminogenaktivatoren stimulieren (González-Miguel et al. 2012, González-Miguel et al. 2013, 2015). Während der Fibrinolyse wird PLG durch Aktivatoren zu Plasmin, einer Serinprotease, einem Enzym, das die Lyse von Fibrin katalysiert und eine essenzielle Rolle im Abbau extrazellulärer Matrizen, Gewebeumbau, der Zellmigration durch Gewebe, Angiogenese und in Entzündungen spielt, umgewandelt (González-Miguel et al. 2012, reviewed in González-Miguel et al. 2013, Law et al. 2013). Die Bindung von DiES an PLG durch PLG-bindende Proteine ist dabei direkt proportional zur Menge von PLG, wobei nur in Anwesenheit des Enzyms Tissue Plasminogen Activator (tPA) Plasmin gebildet wird (González-Miguel et al. 2012, González-Miguel et al. 2013). Auch WSP ist ein PLG-bindendes Protein, dessen Bindungseigenschaften direkt proportional zur Menge an PLG ist, wodurch *Wolbachia* Plasmin generieren und eventuell für die Interaktion mit dem fibrinolytischen System des Wirts und Wirtskolonisierung verwenden kann (Diosdado et al. 2017). Diese Fähigkeit zur Plasminbildung, die bereits mit einer proinflammatorischen Aktivierung in Verbindung gebracht werden konnte, könnte ebenfalls zu den von *Wolbachia* ausgelösten pathologischen Mechanismen und Entzündungsreaktion beitragen (Diosdado et al. 2017).

Das Enzym Glycerinaldehyd-3-Phosphat-Dehydrogenase (GAPDH) und Galektine (GAL), ebenfalls in Bakterien, Säugetieren und auch Parasiten, wie *D. immitis*, vorkommend, wurden in rekombinanter Form in *D. immitis* mit der Fähigkeit PLG zu binden gefunden (González-Miguel, Morchón, Siles-Lucas et al. 2015). Dadurch könnte es *D. immitis* möglich sein, eine Aktivierung des fibrinolytischen Systems zu induzieren und stimulieren (González-Miguel, Morchón, Siles-Lucas et al. 2015). In einer Studie, in der canine vaskuläre Endothel- und glatte Muskelzellen mit einer Mischung aus DiES und PLG inkubiert wurden, zeigte sich einerseits eine signifikante Zunahme der Zellproliferation und Migration beider Zellarten, wobei die Migration in Endothelzellen stärker ausgeprägt war, andererseits eine Zerstörung der extrazellulären Matrix durch den Abbau von Kollagen I, dem Hauptbestandteil der Interzellulärschicht von Arterien des elastischen Typs (González-Miguel, Morchón, Carretón et al. 2015). Diese genannten Prozesse ähneln jenen einer proliferativen Endarteritis, ein pathologischer Mechanismus, der in der Pathologie der kardiopulmonalen Dirofilariose eine bedeutende Rolle spielt (González-Miguel, Morchón, Carretón et al. 2015). Die vom Immunsystem infizierter Katzen induzierte Bildung spezifischer Antikörper gegen die erwähnten Proteine könnte, auf Grund der dadurch entstehenden Beeinflussung dieser, zur Entwicklung von Thromboembolien, die einen der wichtigsten Prozesse in der Pathologie feliner HWD darstellt, beitragen (González-Miguel et al. 2010, McCall et al. 2008).

In einer vorausgehenden Studie wurde der Effekt von DiES auf das Gefäßendothel untersucht, da dieses, durch die Produktion von Entzündungsmediatoren, wie Eikosanoiden, beispielsweise Prostaglandinen und Thromboxanen, eine entscheidende Rolle im Zuge der Entzündungsreaktion spielt, Prozesse wie den Gefäßtonus, die Hämostase, Thrombo- und Lymphozytenadhäsion kontrolliert und das erste Gewebe ist, das Kontakt mit den parasitären Produkten hat. Dabei konnte eine stimulierende Wirkung von DiES auf die Expression von Cyclooxygenase 2 (COX-2), einem Enzym, das die Bildung von Prostaglandinen, wie PGE₂, und Thromboxanen katalysiert, Arachidonat-5-Lipoxygenase (5-LO), einem Enzym, das die Bildung von Leukotrienen katalysiert, und PGE₂, einem Produkt des Arachidonsäurestoffwechsels, das die inflammatorische TH-2-Immunantwort aktiviert, in Endothelzellen der Gefäße nachgewiesen werden (Morchón et al. 2010). Durch diese Reaktionen ist es *D. immitis* möglich, eine Vasodilatation, ausgelöst durch PGE₂, zu fördern und gleichzeitig die Entzündungsreaktion zu minimieren (Morchón et al. 2010). DiES zeigte ebenfalls Einfluss auf die transendotheliale Migration von Monozyten in das perivaskuläre Gewebe und führte zu einer Reduktion der Migration (Morchón et al. 2010, Taylor et al. 2001). Monozyten stellen im Verlauf

der Immunantwort gegen Filarien, neben neutrophilen Granulozyten, die wichtigsten Zellen dar und sind in der Lage, Oxidationsprodukte aus Sauerstoff und Stickstoff zu erzeugen (Morchón et al. 2010, Taylor et al. 2001). Auf diesem Weg könnten Herzwürmern mittels ihrer ex- und sekretorischen Produkte auch die perivaskuläre Entzündung kontrollieren (Morchón et al. 2010). Das Immunsystem infizierter Katzen konnte einige Proteine von *D. immitis*, die antioxidative Aktivitäten aufweisen, erkennen und Antikörper gegen diese bilden, was für das langfristige Überleben der Herzwürmer von Nachteil sein könnte, da eine antioxidative Fähigkeit essentiell für dieses in immunkompetenten Wirten zu sein scheint (González-Miguel et al. 2010). Untersucht wurde ebenso der Effekt von somatischen Antigenen adulter Würmer (DiSA) und WSP auf humane Gefäßendothelzellkulturen, wobei eine signifikante Erhöhung der Bildung von Eikosanoiden, Adhäsionsmolekülen und Entzündungsmediatoren festgestellt werden konnte (Morchón et al. 2008). Einerseits erhöhten DiSA, wie auch DiES, die Expression von Enzymen und die Synthese von Eikosanoiden, wie COX-2, 5-LO, PGE2 und LTB4, andererseits von Adhäsionsmolekülen, wie dem Interzellulären Zelladhäsionsmolekül 1, ICAM-1, und Thrombozyten-Endothelzellen-Adhäsionsmolekül, PECAM-1, auch als cluster of differentiation 31, CD31, bezeichnet, mit denen Leukozyten interagieren (Morchón et al. 2008). Außerdem führte der Einfluss von DiSA zu einer Abnahme der Gefäßpermeabilität, jedoch ohne physiologische Prozesse, wie die Zellproliferation oder Apoptose, zu steuern (Morchón et al. 2008).

Eine signifikante Erhöhung der Expression der Enzyme tPA und Urokinase-Typ Plasminogen Aktivator (uPA), essenziell für die Aktivierung des fibrinolytischen Systems und die Umwandlung von PLG zu Plasmin, in Endothelzellen wurde durch den Einfluss von DiES auf canine Endothelzellkulturen beobachtet (González-Miguel et al. 2012, González-Miguel, Morchón, Carretón et al. 2015). Ebenso konnte eine geringgradige Abnahme der Expression des Plasminogen-Aktivator-Inhibitors, PAI-1, festgestellt werden, der die Aktivität von tPA und uPA hemmt (González-Miguel, Morchón, Carretón et al. 2015). Die Expression von uPA, jedoch nicht von tPA, auf caninen Endothelzellkulturen wurde durch GAPDH und GAL von *D. immitis*, die auf der Oberfläche, genauer gesagt in der Kutikula der Herzwürmer, exprimiert werden und somit in direkten Kontakt mit dem Blut des Wirtes treten, verstärkt (González-Miguel, Morchón, Siles-Lucas et al. 2015). Durch diese Aktivierung könnte es *D. immitis* möglich sein, das fibrinolytische Gleichgewicht *in vivo* als Überlebensmechanismus in Richtung Plasminbildung zu verschieben, sodass eine intravasale Bildung von Blutgerinnseln verhindert wird (González-Miguel, Morchón, Siles-Lucas et al. 2015). UPA wiederum spielt nicht nur im Zuge

der Fibrinolyse, sondern auch des Gewebeumbaus, indem es eine Proliferation und Migration der Zellen induziert, eine bedeutende Rolle und ist ebenso mit kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert (González-Miguel, Morchón, Siles-Lucas et al. 2015).

Diese genannten Überlebensmechanismen der Herzwürmer tragen allesamt zur Pathogenese von kardiopulmonaler Dirofilariose bei, so ist beispielsweise ein prokoagulatorischer Status ein typisches Charakteristikum eines akuten Krankheitsverlaufs, der durch das spontane oder medikamentös induzierte Absterben von adulten Würmern ausgelöst wird (Simón et al. 2012). Im Gegensatz dazu ist ein chronischer Verlauf häufig durch die Anwesenheit von lebenden Würmern in den Pulmonalarterien, jedoch ohne das Entstehen oder Vorliegen schwerwiegender Thromboembolien, gekennzeichnet (González-Miguel, Morchón, Carretón et al. 2015, Simón et al. 2012). Außerdem wurde ein weiterer möglicher Mechanismus von *D. immitis*, ein langfristiges Überleben zu ermöglichen, gefunden, indem einige Moleküle sezerniert werden, die solche des Wirts nachahmen, um die Produktion von Interleukin-10, einem antiinflammatorischen Zytokin, das mit einer Immunsuppression einhergeht, zu stimulieren und somit das Fortschreiten der immunvermittelten Pathologien zu hemmen (Tezuka et al. 2003).

4. Diagnose

Die feline kardiopulmonale Dirofilariose wird bei Katzen generell seltener diagnostiziert als bei Hunden, da diese Erkrankung häufig asymptomatisch verläuft und meistens okkulte Infektionen, gekennzeichnet durch die Anwesenheit eines adulten Wurmes, aber dem Fehlen von Mikrofilarien, vorkommen (American Heartworm Society 2019a, Simón et al. 2012). Die Diagnosestellung gestaltet sich zudem insofern schwieriger, als dass die Erkrankung mit unspezifischen Symptomen einhergeht, weswegen HWD vermutlich häufig, vor allem in endemischen Gebieten, als respiratorische Erkrankung fehldiagnostiziert wird (reviewed in McTier et al. 2019).

Dennoch gibt es mehrere Optionen, mittels direkten oder indirekten Erregernachweisen, zu einer Diagnose zu gelangen, im speziellen Fall von Katzen ist es jedoch besonders wichtig, die vorhandenen diagnostischen Mittel zu kombinieren, Tests zu wiederholen und zu verschiedenen Zeitpunkten durchzuführen, um ein aussagekräftiges Untersuchungsergebnis zu erhalten und dieses korrekt interpretieren zu können (McCall et al. 2008, Simón et al. 2012). Grundsätzlich gilt, je früher eine Diagnose gestellt werden kann, desto besser, denn umso weniger Risiken gehen von einer anschließenden gezielten medikamentösen Behandlung aus (Prieto

et al. 2002). Mögliche diagnostische Mittel für einen direkten Erregernachweis sind ein mikroskopischer Nachweis von Mikrofilarien im Blutausstrich, nachdem diese, zum Beispiel mittels modifiziertem Knott-Test, zuerst angereichert wurden, oder im Ausstrich eines Feinnadelaspirats, ein immunhistochemischer Nachweis der Phosphatase-Aktivität dieser, Antigen-Tests oder ein spezifischer Nachweis von Mikrofilarien-DNA mittels PCR. Indirekt kann das Vorhandensein von Filarien oder die Exposition gegenüber derer serologisch mittels kommerziell erhältlicher Antikörperschnelltests, basierend auf einem ELISA, nachgewiesen werden (Simón et al. 2012). Außerdem können ergänzend bildgebende Verfahren, wie Röntgen- oder CT-Aufnahmen und Echokardiografie verwendet werden, um eine Verdachtsdiagnose anhand von typischen Veränderungen auszusprechen, oder im Fall einer Echokardiografie, den Parasit sogar direkt nachzuweisen (Simón et al. 2012, Venco et al. 2015). Antikörpertests dienen zur Aufstellung einer Verdachtsdiagnose, während Antigentests eine im Moment stattfindende Infektion direkt nachweisen und eine Diagnose bestätigen können, wobei allerdings das Gesamtbild des individuellen Falls betrachtet werden muss, um die Ergebnisse korrekt interpretieren zu können (Venco et al. 2015).

In einer italienischen Studie zeigte sich, serologische Tests werden entweder alleine oder in Kombination mit Blutausstrichen, Echokardiografie, Knott-Tests und Röntgen am häufigsten zur Diagnosestellung genutzt (Genchi et al. 2019). Häufig ist die kardiopulmonale Dirofilariose auch eine Zufallsdiagnose, wie es bei 28 % (14/50) der untersuchten natürlich infizierten Katzen der Fall war, da diese vor und bei Diagnosestellung keine Symptome zeigten (Atkins et al. 2000). Vom Vorliegen einer HARD kann bei einem positiven Antikörpertests gegen Herzwürmer in Kombination mit einer bronchialen oder interstitiellen Lungenzeichnung am Röntgenbild und zu späterem Zeitpunkt negativem Antikörpertest, ausgegangen werden (Dillon et al. 2017b). Die höchste Sensitivität und Wahrscheinlichkeit für die Erkennung einer HWD kann mit einer Kombination aus einem Antigen- und Antikörpertest erreicht werden, die ebenso einen sehr hohen negativen prädiktiven Wert ergibt (Berdoulay et al. 2004, Pennisi et al. 2020). Dieser überstieg den positiven Vorhersagewert, das bedeutet sowohl Antigen-, als auch Antikörpertests sind besser für einen Ausschluss als für eine Diagnose von HWD geeignet, wobei durch ein negatives Testresultat einer der beiden Methoden das Vorliegen einer HARD nicht komplett ausgeschlossen werden kann (Berdoulay et al. 2004, Pennisi et al. 2020).

Diagnostische Tests können allerdings nicht nur zur Diagnosestellung per se, sondern auch zur Verlaufskontrolle und zur Festlegung eines Basiswerts vor einer prophylaktischen oder therapeutischen Behandlung, eingesetzt werden (American Heartworm Society 2019a). Zu

beachten ist allerdings, dass bei der Katze sowohl die mikroskopische Beurteilung der Mikrofilarien, als auch ELISA und immunochromatografische Verfahren eine geringere Sensitivität als bei Hunden aufweisen, da bei Katzen Mikrofilarien seltener vorhanden sind und die Wurmbürde geringer ist (Pennisi et al. 2020). Zudem zeigte sich in einer Studie aus Florida, USA, dass Hunde signifikant häufiger mit einer kardiopulmonalen Dirofilariose diagnostiziert werden als Katzen, wobei bei diesen keine signifikanten Risikofaktoren für eine Infektion, wie bei Hunden das Alter, festgestellt werden konnten (Hays et al. 2020).

Differentialdiagnostisch sollte die kardiopulmonale Dirofilariose bei respiratorischen Symptomen wie Husten und Dyspnoe, aber auch bei nicht mit dem Futter assoziiertem Erbrechen und plötzlichem Tod, vor allem in endemischen Gebieten, jedoch auch in anderen Regionen, in denen kompetente Vektoren vorkommen, wie zum Beispiel Deutschland, bedacht werden (Kronefeld et al. 2014, McCall et al. 2008, Simón et al. 2012). Herzwürmer können die zugrunde liegende Ursache eines Pneumo-, Pyo- oder Chylothorax, von Lungenabszessen, eines Pleuraergusses, einer chronischen Bronchitis oder von felinem Asthma sein, weswegen eine Infektion mit diesen bei Vorliegen der beschriebenen Krankheitsbilder in Betracht gezogen werden sollte, während diese gleichzeitig als Differentialdiagnosen gelten (McCall et al. 2008). Ebenfalls kommen Kardiopathien unterschiedlicher Genese, Pneumonien, Toxocarose (eine Infektion mit *Toxocara cati*) oder ein Lungenwurmbefall (eine Infektion mit *Aelurostrongylus abstrusus*) als Differentialdiagnosen zur HWD in Frage, wobei besonders die letzten beiden genannten Infektionskrankheiten ähnliche radiologische Veränderungen hervorrufen, wie auch bei Dirofilariose gefunden werden können (American Heartworm Society 2019a, Rishniw 2017, Simón et al. 2012).

Die Diagnose einer subkutanen Dirofilariose kann anhand von vorhandenen Hautläsionen in Kombination mit dem Nachweis von Mikrofilarien von *D. repens* im Blut oder durch eine zytologische Untersuchung eines Feinnadelaspirats und einem negativen Antigentest für *D. immitis* gestellt werden, der gemeinsam mit einem Knott-Test zu 98 % ein aussagekräftiges Ergebnis liefert (Pennisi et al. 2020, Tarello 2002, 2011). Beachtet werden sollte allerdings die Periodizität der Mikrofilarien von *D. immitis* und *D. repens*, weswegen Blutproben, für einen direkt Nachweis dieser mittels Blutaussstrich, am Abend genommen werden sollten, da in diesem Zeitraum die Konzentration derer im Blut am höchsten ist (Di Cesare et al. 2013).

4.1. Direkter Erregernachweis

Eine Methode Dirofilarien direkt nachzuweisen ist das Aufsuchen von Mikrofilarien im Blutausschlag und Identifikation der jeweiligen Art, wobei Katzen häufig keine oder nur wenige Mikrofilarien aufweisen und diese nur kurz vorhanden sind (American Heartworm Society 2019a, Simón et al. 2012). Zuvor müssen jedoch gewisse Verfahren, wie der Knott-Test oder spezielle Filter, verwendet werden, um die Mikrofilarien anzureichern und somit besser darstellen zu können (American Heartworm Society 2019a). Im Zuge des Knott-Tests wird die Blutprobe zentrifugiert, um das Sediment für die mikroskopische Untersuchung zu verwenden (Magnis et al. 2013). Eine Differenzierung von *D. immitis* und *D. repens* kann dann mittels morphologischer Merkmale, wie des vorderen Endes, das bei *D. immitis* leicht zugespitzt und konusförmig, im Gegensatz dazu bei *D. repens* abgerundet ist, direkt im Lichtmikroskop oder mittels immunhistochemischer Färbung, bei der die Phosphatase-Aktivität sichtbar gemacht wird, erreicht werden (Magnis et al. 2013, Otranto et al. 2013, Simón et al. 2012, Venco et al. 2015). Im Zuge dieser Färbemethode werden bei den Mikrofilarien von *D. immitis* zwei Bereiche nahe der Anal- und Exkretionspore angefärbt, während bei *D. repens* nur einer nahe der Analpore sichtbar wird (Simón et al. 2012, Tarello 2011). Zudem können beide Spezies durch die Entstehung eines bewusst herbeigeführten charakteristischen Artefaktes, das durch eine Fixation mit 2 % Formalin im Zuge eines modifizierten Knott-Tests ausgelöst wird, bei der sich der Schwanz von *D. repens* einrollt, während der von *D. immitis* gerade bleibt, unterschieden werden (Magnis et al. 2013, Otranto et al. 2013). Dieses Artefakt tritt jedoch nicht zwingend in jedem Fall auf, weswegen diese Methode keinen eindeutigen Beweis darstellt, um welche Filarienart es sich handelt (Otranto et al. 2013). Ebenso weist die Differenzierung von Mikrofilarien keine hohe Spezifität auf, da sich die Filarienspezies ähneln und das Ergebnis stark vom Wissen und der Erfahrung des Untersuchenden abhängig ist. Der Fund von Mikrofilarien ist allerdings beweisend für eine vorliegende Infektion (McCall et al. 2008, Simón et al. 2012).

Um eine eindeutige Unterscheidung von *D. repens* und *D. immitis* zu erzielen, können artspezifische PCRs, PCRs mit anschließender Sequenzierung, aber auch eine duplex real-time oder multiplex PCR durchgeführt werden, wobei es bei einer multiplex PCR häufig zur Amplifikation nur einer DNA kommt, die der anderen gegenüber bevorzugt wird, und somit das Vorliegen einer Koinfektion übersehen werden kann (Ionică, Matei, D'Amico, Bel et al. 2017, Simón et al. 2012). Auch bei der Anwendung einer duplex PCR kann es zu falsch negativen Ergebnissen kommen, wie in einer rumänischen Studie, in der Infektionen mit *D. repens* bei Hunden, die auch mit *D. immitis* infiziert waren, von dieser nicht erkannt werden konnten, wenn

die Mikrofilariämie von *D. immitis* stärker ausgeprägt war. Aus diesem Grund sollte eine Diagnostik, in Gebieten, in denen beide Dirofilarien-Arten endemisch sind, unter Verwendung von zwei unterschiedlichen speziesspezifischen Amplifikationsreaktionen erfolgen und der optimale Zeitpunkt für die Probenentnahme sollte, um falsch negative Ergebnisse zu vermeiden, je nach der geografischen Region beachtet werden (Ionică, Matei, D'Amico, Bel et al. 2017).

Direkt kann das Vorhandensein der Parasiten auch durch die Verwendung eines Antigentests belegt werden, wobei, mittels ELISA oder Immunochromatografie, ein Nachweis zirkulierender Antigene aus dem Reproduktionstrakt weiblicher Adulten, der ab 5,6 m. p. i. möglich ist, erbracht wird (American Heartworm Society 2019a, Lee und Atkins 2010, Little et al. 2018, Simón et al. 2012). Zur Diagnose der caninen Dirofilariose werden Antigentests zum Nachweis von Adulten am häufigsten verwendet und stellen den Goldstandard dar, da sie durch den eindeutigen Beweis des Vorhandenseins von Herzwürmern bei Hunden eine zuverlässige Interpretation der Testergebnisse erlauben (Simón et al. 2012). Bei Katzen sind diese allerdings nicht das ideale diagnostische Mittel, da sie bei feliner Dirofilariose, auf Grund des häufigen Vorkommens von adulten Würmern eines Geschlechts, wobei jene öfter männlich sind, vom Test folglich nicht erkannt werden und sich ebenso nicht weitervermehren können, der zumeist geringen Wurmbürde und der relativ kurzen Lebensdauer von Adulten und Larven, eine geringe Sensitivität aufweisen (American Heartworm Society 2019a, Atkins et al. 2000, Venco et al. 2015). Die Antigene männlicher Würmer können zwar in manchen Fällen erkannt werden, dies ist jedoch unwahrscheinlicher und weniger zuverlässig, als bei weiblichen (Berdoulay et al. 2004, Little et al. 2018). Zudem zirkulieren bei Katzen sowohl Antigene, als auch Antikörper für einen unbestimmten Zeitraum, der sich vermutlich über mehrere Monate erstreckt, weiter im Blutkreislauf, nachdem die Parasiten vom Immunsystem eliminiert wurden und können trotz überstandener Infektion nachgewiesen werden, weswegen sich die Unterscheidung zwischen einer vergangenen und gerade stattfindenden Infektion schwierig gestaltet (Lee und Atkins 2010, Levy et al. 2003). Die Nützlichkeit dieser Tests sollte dennoch nicht unterschätzt werden, da hierbei sogar Infektionen mit nur einem einzigen adulten weiblichen Wurm nachgewiesen werden können (Simón et al. 2012).

Die zurzeit erhältlichen Antigentests weisen eine Spezifität von fast 100 %, je nach Quelle und Hersteller von 9699 %, auf und sind zusätzlich in der Lage okkulte Infektionen, ohne dem Vorhandensein von Mikrofilarien, zu erkennen (American Heartworm Society 2019a, Lee und Atkins 2010, Little et al. 2018, Venco et al. 2015). Die Sensitivität reicht, abhängig vom verwendeten Test und Hersteller, der Anzahl und dem Geschlecht der adulten Würmer, von 6886 %,

wobei diese beim Antigentest „PetCheck“, von IDEXX, bei zirka 80 % liegt (Berdoulay et al. 2004, Kramer und Genchi 2002, McCall et al. 1992, McCall et al. 2008). Es wurden bei Testkits von verschiedenen Herstellern, unter jenen IDEXX, SA Scientific und Synbiotics, bei allen sowohl mehrere falsch positive, als auch falsch negative Ergebnisse erzielt (Berdoulay et al. 2004). Der Vorhersagewert ist allerdings abhängig von der Prävalenz von Dirofilariose in der jeweiligen Region, wodurch sich die Wahrscheinlichkeit, dass ein positives Testergebnis in einem Gebiet mit einer niedrigen Prävalenz falsch positiv ist, erhöht (Lee und Atkins 2010).

Falsch negative Ergebnisse können auftreten, wenn zum Testzeitpunkt noch eine präpatente Infektion vorliegt, demnach zu früh getestet wird, sodass die weiblichen Würmer ihre vollständige Reife noch nicht erreicht haben, die Infektion zu leicht ist, oder der Test nicht korrekt, wie vom Hersteller empfohlen, durchgeführt wurde, sind häufig und bewirken ein Unterschätzen der Anzahl an Infektionen bei Katzen (American Heartworm Society 2019a, Simón et al. 2012). Die vom Immunsystem gebildeten Antigen-Antikörper-Komplexe können ebenfalls zu falsch negativen Testergebnissen führen, da dadurch die Antigene, vor allem in frühen Phasen der Infektion, wenn der Antikörpertiter am höchsten ist, an Antikörper gebunden sind und somit nicht detektiert werden können. Um diese auf Grund der Komplexbildung falschen Resultate zu vermeiden, kann die Probe vor der Durchführung des Tests auf 104 °C für zehn Minuten aufgewärmt werden, um durch die Hitze einwirkung eine Aufspaltung der Immunkomplexe und Freiwerden der Antigene zu erreichen (American Heartworm Society 2019a, Little et al. 2018, Pennisi et al. 2020). Zu diesem Ergebnis kamen auch vier weitere Studien, in denen durch die Erhitzung des Serums oder Plasmas, das für einen kommerziellen *D. immitis*-Antigentest verwendet wurde, die Sensitivität erhöht werden konnte und Antikörper anschließend signifikant eher nachgewiesen werden konnten, wobei die Hitzebehandlung in anderen Studien wiederum keine Erhöhung der Prävalenz bewirken konnte (American Heartworm Society 2019a, Hays et al. 2020, Little et al. 2018, Pennisi et al. 2020). Gleichzeitig mit einer Erhöhung der Sensitivität durch vorherige Probenerhitzung kommt es allerdings auch zu einer Abnahme der Spezifität (Venco et al. 2017). Laut Little et al. (2018) zeigt sich trotzdem ein Nutzen dieser Vorbehandlung der Proben vor allem bei Katzen in endemischen Gebieten, die keine Prophylaxe erhalten. Eine routinemäßige Probenerhitzung wird dennoch laut American Heartworm Society aktuell, auf Grund der Angaben des Herstellers zur Testdurchführung und eventuellen Beeinflussung der Ergebnisse von kombinierten Tests, die auch Antikörper gegen andere Infektionserreger nachweisen können, nicht empfohlen (American Heartworm Society 2019a).

Positive Ergebnisse von Antigentests auf adulte Würmer können beim Vorhandensein dieser, entweder lebend oder durch die Immunabwehr oder eine Behandlung mit Adultiziden bereits zu Grunde gegangen, nicht jedoch beim Vorliegen unreifer oder Absterben dieser in den Pulmonalarterien, erzielt werden (Dillon et al. 2017b, Simón et al. 2012). Ein positives Testergebnis auf *D. immitis*-Antigene kann also Ursache einer tatsächlich im Moment stattfindenden, oder kürzlich überstandenen Infektion, aber auch eines fälschlichen Nachweises von Antigenen, zum Beispiel auf Grund einer Infektion mit anderen Parasiten, wie *D. repens* sein, während ein negatives Ergebnis die Absenz einer Infektion, das Vorliegen einer solchen, die seit weniger als fünf bis sechs Monaten besteht, oder ein falsch negatives Resultat suggeriert (Berdoulay et al. 2004). Eine Infektion kann durch ein negatives Ergebnis nicht ausgeschlossen werden und selbst anhand eines positiven Ergebnisses können keine Rückschlüsse auf durch unreife Stadien verursachte Pathologien, wie es bei HARD der Fall ist, gezogen werden (Venco et al. 2015). Allerdings kann im Fall eines positiven Antigentests bei einer in einem endemischen Gebiet lebenden Katze, die passende Symptome zeigt, von einer HWD ausgegangen werden (Lee und Atkins 2010). Bei Vorliegen eines positiven Knott-Tests in Kombination mit einem positiven Antigentest für *D. immitis*, kann eine HWD bestätigt werden, ist jedoch nur der Knott-Test positiv, der Antigen-Test hingegen negativ, könnten andere Filarienspezies, wie *D. repens* oder *Brugia pahangi*, in jenen geografischen Regionen, in der dieser Parasit vorkommt, für eventuelle Symptome verantwortlich sein (Simón et al. 2012, Venco et al. 2015). In diesem Fall sollte durch eine zusätzliche Bestimmung der Phosphatase-Aktivität oder Durchführung einer PCR die Spezies eindeutig identifiziert werden. Dieses diagnostische Ergebnis erhält man ebenfalls bei transplazentären oder transfusionsassoziierten Übertragungen von Mikrofilarien, bei denen der Knott-Test ein positives und der Antigentest ein negatives Ergebnis aufweist. Tritt hingegen der umgekehrte Fall ein, in dem der Antigentest positiv, während der Knott-Test negativ ist, liegt eine Infektion mit *D. immitis* ohne Präsenz von Mikrofilarien vor (Simón et al. 2012).

4.2. Indirekter Erregernachweis

Als indirekter Erregernachweis kann der qualitative Nachweis von spezifischen Antikörpern gegen *D. immitis* im Blut durch kommerziell erhältliche Tests, mittels Immunochromatografie oder ELISA, oder die quantitative Bestimmung eines Antikörpertiters dienen (American Heartworm Society 2019a, McCall et al. 2008). Die Antikörperproduktion des Immunsystems wird sowohl durch Larven, als auch Würmern jeden Geschlechts stimuliert, weswegen sowohl Infektionen mit männlichen, als auch mit weiblichen *Dirofilaria* und okkulte Infektionen detektiert

werden können (American Heartworm Society 2019a, Simón et al. 2012). Auf Grund der starken Immunantwort von Katzen gegenüber *D. immitis* können die gebildeten Antikörper etwa 2 m. p. i., mit einer experimentell untersuchten Spezifität und Sensitivität von 98 %, in einer Studie mit natürlich infizierten und anschließend pathologischen untersuchten Katzen aus einem Tierheim mit einer Sensitivität von 3289 %, bei denen festgestellt wurde, dass über 50 % der Antikörpertest-Ergebnisse falsch negativ gewesen sind, nachgewiesen werden (American Heartworm Society 2019a, Simón et al. 2012).

Die Antikörpertests von Antech und Synbiotics wiesen in einer serologischen Studie mit natürlich infizierten Katzen aus Tierheimen, bei denen das Vorliegen einer Infektion durch eine Sektion bestätigt wurde, eine Sensitivität von 72 % und 62 % und eine Spezifität von 81 % und 99 % auf. Insgesamt ergab sich bei 52 % (15/29) der Katzen bei wiederholter Durchführung zumindest ein falsch negatives Testergebnis, bei 21 % (72/351) falsch positive Ergebnisse, wobei der Antech Test signifikant mehr falsch Positive ergab, als der von Synbiotics. Die höchste Sensitivität konnte durch eine Kombination von Antigen- und Antikörpertests erreicht werden, wobei dadurch stets die Spezifität absank, die sich je nach ausgewählter Kombination der verschiedenen Tests unterschied und war bei Verwendung eines SA Scientific Antigentests mit einem Synbiotics Antikörpertest mit 99 % am höchsten. Die infizierten Katzen, die durch keine der verwendeten Testmethoden erkannt werden konnten, enthielten einen einzigen männlichen adulten Herzwurm (Berdoulay et al. 2004). Da die Diagnose allerdings nur mittels Durchführung einer Sektion bestätigt oder widerlegt wurde, könnten Infektionen mit L4 oder L5, die ebenfalls klinische Symptome und positive Antigentestergebnisse hervorrufen können, oder solche mit ektopischen Lokalisationen übersehen worden sein und es konnte nicht festgestellt werden, ob sich Katzen, in denen keine Würmer gefunden wurden, gerade von einer Infektion erholt hatten, da in diesem Fall Antigene und Antikörper noch eine Zeit lang im Blutkreislauf zirkulieren würden (Berdoulay et al. 2004, Levy et al. 2003). Im Zuge einer weiteren Studie, mit 50 untersuchten Fällen von feliner kardiopulmonaler Dirofilariose, wurde in 14 % ein falsch negatives Ergebnis erzielt (Atkins et al. 2000). Zudem variiert die Sensitivität der verschiedenen Antikörpertests gegenüber den einzelnen Larvenstadium, ist abhängig vom Untersuchungszeitpunkt, dem Schweregrad und der Wurmbürde einer Infektion (American Heartworm Society 2019a, Berdoulay et al. 2004, McCall et al. 2008).

Der Nachweis von Antikörpern ist früher möglich, als jener von Mikrofilarien oder Antigenen und die Wahrscheinlichkeit für ein positives Testresultat ist bei klinisch apparenten Katzen, solchen, die Symptome zeigen, größer als bei jenen mit asymptomatischem Verlauf, bei denen

falsch negative Ergebnisse häufiger vorzukommen scheinen (American Heartworm Society 2019a, Simón et al. 2012, Venco et al. 2015). Zusätzlich wurde eine eindeutige Korrelation zwischen dem Vorhandensein von Antikörpern und Vorliegen einer okklusiven Hypertrophie der Tunica media kleiner Arteriolen in der Lunge festgestellt (Browne et al. 2005). Ein Nachweis von Antikörpern bei asymptomatisch infizierten Katzen ist dennoch möglich, jedoch schwerer zu interpretieren, denn allein durch das Vorliegen von Antikörpern kann kein kausaler Zusammenhang zu einer stattfindenden Infektion hergestellt werden (American Heartworm Society 2019a).

Die Interpretation der Ergebnisse stellt oft eine Herausforderung dar, da sowohl positive, als auch negative aus verschiedenen Gründen auftreten können und zusätzlich bei mehrfach infizierten Katzen eine Sensibilisierung stattfindet (American Heartworm Society 2019a, McCall et al. 2008). Ein nachweisbares Vorhandensein von Antikörpern kann als Konsequenz einer Immunreaktion auf eine kürzlich überstandene oder in der Vergangenheit zurückliegende Infektion, ohne Präsenz der Parasiten zum Untersuchungszeitpunkt, als frühe Reaktion einer präpatenten Infektion, einer solchen mit unreifen Stadien, bei der sich die adulten Stadien noch nicht entwickelt haben, als tatsächliche Reaktion auf eine aktuelle Infektion mit einem oder mehreren adulten Würmern, auf eine ektopische Infektion, oder aber auch auf eine Exposition gegenüber infektiösen Stadien, auftreten (McCall et al. 2008, reviewed in Morchón et al. 2004, Venco et al. 2015). Eine Serokonversion kann jedoch ebenso von Katzen entwickelt werden, die in für die canine *Dirofilariose* endemischen Gebieten mit einer hohen Prävalenz leben, somit einem starken Parasitendruck ausgesetzt sind, selbst wenn diese eine chemoprophylaktische Behandlung erfahren oder ausschließlich in der Wohnung gehalten werden und kann in jenen Regionen bei 40 %, oder sogar mehr, auftreten (Kramer und Genchi 2002, McCall et al. 2008).

Bei einer Infektion mit unreifen adulten *D. immitis* und Entwicklung einer HARD sinken die Antikörpertiter im zeitlichen Verlauf der Erkrankung und können sogar nach dem initialen HARD-Insult negativ sein, obwohl die Lungenpathologien über einen unbestimmten Zeitraum bestehen bleiben können (Dillon et al. 2017a, Dillon et al. 2017b). Außerdem sprechen die Ergebnisse einiger Studien für einen Abfall der Antikörperkonzentration, der sich direkt proportional zur fortschreitenden Dauer der Infektion verhält (American Heartworm Society 2019a, 2019b). Bei einer erfolgreichen Behandlung gegen die infektiösen Larven kann durch die Verwendung von 2022, 24, 26, 28 und 30 kDa Molekülen von *D. immitis* im ELISA ein

Absinken des Antikörpertiters beobachtet werden (Prieto et al. 2002). In einer Studie mit insgesamt 30 mit 100 *D. immitis*-L3 infizierten Katzen konnten in 80 % (8/10), die mit Selamectin (topisch) behandelt wurden, und in 100 % (10/10), die Ivermectin (150 µg/kg p. o.) verabreicht bekommen haben, Antikörper nachgewiesen werden (Dillon et al. 2017a). Es konnten laut Silvestre-Ferreira et al. (2017) jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Antikörpertitern gegen *D. immitis* und *Wolbachia* und dem Vorliegen oder Fehlen von Symptomen einer HWD gefunden werden und auch eine Beurteilung der Krankheitsaktivität durch die Bestimmung von anti-*Wolbachia* Antikörpertitern ist vermutlich nicht sinnvoll, da kein Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen der Höhe dieser und dem Schweregrad der Symptome erkennbar war.

Auf Grund der vorher erwähnten Tatsachen ist der definitive Nachweis einer akuten Infektion allein durch einen Antikörpernachweis nicht möglich, sondern es kann nur auf einen bereits erfolgten Kontakt des getesteten Tieres mit dem Erreger oder eine Exposition diesem gegenüber geschlossen werden (American Heartworm Society 2019a). Allerdings kann ebenso die Quantität der vorhandenen Antikörper überschätzt werden und somit können falsch positive Ergebnisse auftreten (American Heartworm Society 2019a, Simón et al. 2012). Ein negatives Testergebnis kann nicht als Ausschluss einer HWD herangezogen werden, obwohl dann die Wahrscheinlichkeit für ein Vorliegen gering ist, da die Mehrheit der Katzen mit Infektionen mit adulten Würmern eine Serokonversion entwickelt. Diese kann gleichfalls Ursache einer weniger als 60 Tage alten Infektion, nicht ausreichenden Antikörperproduktion oder eines falsch negativen Resultats sein (Lee und Atkins 2010). Solange dieses Wissen über die Interpretation der Ergebnisse in jene einfließt, stellen Antikörpertests, vor allem in Kombination mit anderen Verfahren, eine geeignete Alternative zur Diagnosestellung einer HWD dar (American Heartworm Society 2019a, Simón et al. 2012).

4.3. Bildgebende Verfahren

Bildgebende Verfahren, wie Röntgen (RÖ), CT-Aufnahmen oder eine Echokardiografie, können als Unterstützung von anderen Methoden für eine Diagnose- oder Prognosestellung, zum Ausschluss von Differentialdiagnosen, sowie zur Verlaufskontrolle verwendet werden (American Heartworm Society 2019a, Pennisi et al. 2020). Die Sensitivität dieser Verfahren ist allerdings stets vom Wissen und der Erfahrung des Untersuchenden abhängig, wodurch sowohl falsch positive als auch falsch negative Ergebnisse auftreten können und zusätzlich ist die Wurmbürde nur schwer einzuschätzen (Pennisi et al. 2020).

RÖ-Aufnahmen des Thorax, eine in ventrodorsaler und eine in laterolateraler Richtung, erlauben das Erstellen einer Verdachtsdiagnose, die Einschätzung des Schweregrades, sowie Beobachtung und Beurteilung des Krankheitsverlaufs (American Heartworm Society 2019a, Simón et al. 2012). Mittels RÖ-Bildern kann jedoch, selbst in Kombination mit einer Bestimmung von Antikörpern, nicht zwischen einer momentanen Infektion mit adulten Würmern oder einer solchen mit unreifen Würmern, HARD auslösend, unterschieden werden und auch eine Infektion mit einem einzigen Wurm kann nicht erkannt werden (Dillon et al. 2017a, Simón et al. 2012). Ebenso kann anhand einer unauffälligen RÖ-Aufnahme alleine keine Aussage über das Vorhandensein oder Fehlen von Herzwürmern getroffen werden, da in einigen Katzen, die keine augenscheinlichen radiologischen Veränderungen zeigten, im Zuge der Sektion, lebende adulte Würmer gefunden wurden (Dillon et al. 2017a). Für kardiopulmonale Dirofilariose hinweisgebende radiologische Veränderungen sind einerseits vaskuläre Abnormitäten, wie oftmals eine geringgradige Erweiterung der Pulmonalarterien, sichtbar auf ventrodorsalen Aufnahmen, gekennzeichnet durch einen Verlust der Gefäßverjüngung und -schlängelung, und andererseits fleckenförmige Lungeninfiltrate im Bereich der Lobararterien, verursacht durch perivaskuläre Entzündung und Plasmaaustritt, oder aber auch eine diffus bronchiale, interstitielle oder bronchointerstitielle Lungenzeichnung (Pennisi et al. 2020). Oft findet man auch eine Erweiterung der peripheren Äste der Pulmonalarterien mit verminderter Abgrenzbarkeit deren Ränder (McCall et al. 2008). Diese Erweiterung kann bei hochgradig infizierten Katzen vorkommen, ist aber kein typisches Anzeichen, da bei Katzen meistens keine pulmonale Hypertonie auftritt und die Pulmonalarterien vom Herzschatten überlagert werden (American Heartworm Society 2019a). Von einer Vergrößerung der Pulmonalarterie spricht man nach Schaffer et al. (1995) ab einem Durchmesser größer oder gleich 1,6 Mal die Breite der 9. Rippe im 9. Interkostalraum, die in einer retrospektiven Studie von natürlich an HWD erkrankten Katzen bei 76 % (31/41) röntgenologisch festgestellt werden konnte (reviewed in Atkins et al. 2000). Sichtbare Veränderungen des Lungenparenchyms wurden in 73 % (30/41) der Fälle festgestellt, wobei eine bronchointerstitielle Lungenzeichnung die häufigste war, während ein gänzlich fehlendes radiologisch sichtbarer Veränderungen nur bei 10 % der Katzen auftrat (Atkins et al. 2000).

Der Herzschatten stellt sich selten vergrößert dar und die Herzsilhouette zeigt meist keine Veränderungen, diese können aber vorhanden sein sobald Symptome auftreten (Dillon et al. 2017a, Simón et al. 2012, Venco et al. 2015). Als diagnostisches Mittel ist die objektive Bestimmung der Herzgröße mittels Vertebral Heart Score nicht geeignet, da mit Hilfe dessen

nicht zwischen gesunden und an HWD erkrankten Katzen unterschieden und kein Cut-off-Wert festgelegt werden konnte (Venco et al. 2008). Veränderungen der Lunge zeigen sich meist fokal in peripheren Bereichen der kaudalen Lungenlappen, wo sich röntgendichte Zonen im Lungenparenchym, peribronchiale Veränderungen und Atelektasen erkennen lassen, während die kaudalen Lungenarterien sich erweitert, abgerundet und gewunden darstellen (Dillon et al. 2008, McCall et al. 2008, Simón et al. 2012, Venco et al. 2015). Seltener hingegen sind Lungenemphyse mit Abflachung und Verlagerung des Diaphragmas nach kaudal, Konsolidierungen der Lungenlappen, Pneumo-, Hydro- oder Chylothorax mit folgendem Pleuraerguss, und gelegentlich ein gasgefüllter Magen, ausgelöst durch Aerophagie, zu finden (Lee und Atkins 2010, Simón et al. 2012, Venco et al. 2015). Oft ist das sich darstellende radiologische Bild trotz kardiopulmonaler Dirofilariose unauffällig und physiologisch, während eventuell vorhandene Veränderungen, wie zum Beispiel eine bronchointerstitielle Lungenzeichnung, nur für ein paar Monate vorhanden sind, um dann zu verschwinden (American Heartworm Society 2019a, Simón et al. 2012).

Bei experimentell mit 100 *D. immitis*-L3 infizierten Katzen konnten radiologisch sichtbare Veränderungen ab Tag 110 p. i. festgestellt werden, wobei solche, die mit Ivermectin oder Selamectin behandelt wurden, anhand der RÖ-Bilder nicht unterschieden werden konnten (Dillon et al. 2017a). Typische Anzeichen für eine HWD bezüglich des Lungenparenchyms oder der Pulmonalarterien ließen sich in mit *D. immitis* infizierten, unbehandelten und mit Ivermectin behandelten Katzen, jedoch nicht in jenen, die mit Selamectin behandelt wurden, um die L4-Stadien abzutöten, finden (Dillon et al. 2017a). Im Verlauf der Erkrankung, beziehungsweise im Zuge einer Behandlung, scheinen die röntgenologisch sichtbaren Veränderungen weniger zu werden, beziehungsweise komplett zu verschwinden, so wurde auch eine Reversibilität von Läsionen, die durch HARD verursacht wurden, beobachtet (American Heartworm Society 2019a, Dillon et al. 2017b). Bei an kardiopulmonaler Dirofilariose erkrankten und mit Ivermectin behandelten Katzen schienen die Läsionen der Lunge, im Vergleich zu den unbehandelten, reversibel zu sein, da der Schweregrad dieser auf den RÖ-Bildern mit der Zeit immer geringer wurde. Am Tag 240 p. i. konnten nur mehr bei drei von zehn mit Ivermectin behandelte Katzen Anzeichen einer HARD gefunden werden, während nach 240/505 Tagen bei unbehandelten Katzen noch immer mit einer HWD zusammenhängende Veränderungen erkennbar waren. Dieser beobachtete Rückgang des Ausmaßes der Läsionen könnte in einem Rückgang der Entzündungsreaktion, im Zuge der Eliminierung abgestorbener Herzwürmer, begründet liegen (Dillon et al. 2017b).

Die Echokardiografie ist ein weiteres Mittel zur Diagnosestellung einer HWD, lässt diese jedoch nur unter der Voraussetzung zu, dass sich Stadien von *D. immitis* in solchen Regionen des Herzens befinden, die für die Untersuchenden einsehbar sind, wie zum Beispiel dem rechten Ventrikel des Herzens, dem Truncus pulmonalis, den proximalen Anteilen der rechten und linken Pulmonalarterien und distalen Anteilen der V. cava caudalis (Simón et al. 2012). Dieses Verfahren weist sowohl eine hohe Sensitivität, als auch Spezifität auf und die Wahrscheinlichkeit zu einer Diagnose zu gelangen, ist umso größer, je mehr Erfahrung die Untersuchenden mit sich bringen, je größer die Wurmbürde ist und erlaubt, auf Grund der hohen Spezifität, selbst in Verdachtsfällen eine Bestätigung der Krankheit, wenn diese bereits seit fünf Monaten besteht (American Heartworm Society 2019b, McCall et al. 2008). Bei der Katze ist das Auffinden und Identifizieren von Herzwürmern, auf Grund des Gegensatzes der Größe und Länge der adulten Würmer zu der der Pulmonalarterien, einfacher als bei Hunden, da die Adulten im Vergleich zu den Lungenarterien relativ lang und die Gefäße relativ klein sind (American Heartworm Society 2019a, Pennisi et al. 2020, Simón et al. 2012). Wenn vorhanden, lassen sich lebende Adulte als hyperechogene parallele Doppellinien, mit einer Länge von 0,51 cm und Breite von 1,3 mm, dem Durchmesser eines Herzwurmes entsprechend, sogenannte "railway lines", Eisenbahnlinien, die durch Reflexion der Ultraschallwellen an der Kutikula des Wurms verursacht werden, darstellen, während tote Würmer an einem Verlust der parallelen Linien erkannt werden können (American Heartworm Society 2019a, McCall et al. 2008, Pennisi et al. 2020, Venco et al. 2015).

Am häufigsten konnten die Würmer im Zuge einer retrospektiven Studie in den Pulmonalarterien (71 %), gefolgt vom rechten Ventrikel (41 %), dem rechten Atrium (35 %) und am seltensten in der V. cava caudalis (6 %) nachgewiesen werden (DeFrancesco et al. 2001). Bei 13 von 20 Katzen, die an einer HWD erkrankt waren, konnten im Zuge einer weiteren retrospektiven Studie im Echokardiogramm Herzwürmer festgestellt werden (Atkins et al. 2000). In einer hyperendemischen Region in Italien war bei nicht klinisch apparenten, an kardiopulmonaler *Dirofilaria* erkrankten Katzen eine Diagnosestellung mittels Echokardiografie relativ sensitiver als die Durchführung eines Antigentests, wohingegen sich die Verwendung dieser in einer amerikanischen Studie nicht als geeigneten Screening-Test für subklinisch infizierte Katzen herausstellte (DeFrancesco et al. 2001, Prieto et al. 1997). Diese unterschiedlichen Ergebnisse könnten in der höheren Prävalenz in italienischen Regionen und dadurch eventuell höheren Wurmbürde begründet liegen (DeFrancesco et al. 2001). Eine Quantifizierung der Wurmbürde erweist sich mittels dieses diagnostischen Mittels ebenfalls als schwierig, da die

Ultraschallwellen den Wurm an mehreren Stellen durchdringen, somit mehrere Signale entstehen, ein Vorhandensein mehrerer Würmer suggeriert und die Wurmbürde dadurch eher überschätzt wird (American Heartworm Society 2019b). In einer Studie, die die Möglichkeiten einer Echokardiografie die Wurmbürde zu quantifizieren untersuchte, wurde diese in 53 % der experimentell infizierten Katzen unter-, in 27 % überschätzt und in 22 % richtig eingeschätzt, wobei die Wurmbürde in Fällen von geringer Wurmanzahl eher richtig eingeschätzt wurde, in 95 % der Fälle eine Wurmbürde bestehend aus mehr als 11 Würmern korrekt als hochgradige Infektionen erkannt und in 88 % gesunde von erkrankten Katzen unterschieden werden konnten (Atkins et al. 2008). Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von falsch positiven Ergebnissen ist im Gegensatz zu jener von falsch negativen geringer, da Herzwürmer auf Grund ihrer charakteristischen Darstellung am Echokardiogramm nur schwer mit kardialen Strukturen, am ehesten noch mit ventrikulären Chordae tendineae, verwechselt werden können (Atkins et al. 2008, DeFrancesco et al. 2001). Dieses bildgebende Verfahren bietet eine Hilfestellung, um zu einer Diagnose zu gelangen, wenn der Verdacht einer HWD, durch das Vorhandensein von Symptomen, radiologisch sichtbarer Zeichen oder positiver Ergebnisse serologischer Tests bereits besteht, eine Einschätzung der Anzahl der Würmer sollte jedoch kritisch betrachtet werden (Atkins et al. 2008, DeFrancesco et al. 2001).

Auf CT-Aufnahmen können bei einer Infektion mit *D. immitis* Lungenembolien, arterielle Veränderungen und Bronchialkollapse gefunden werden (Pennisi et al. 2020). Pathologien der Pulmonalarterien wurden am häufigsten im linken Spitzenlappen und im akzessorischen Lungenlappen gefunden (Dillon, Tillson, Wooldridge, Cattley, Hathcock et al. 2014). Anhand des Verhältnisses des Bronchiallumens zum Wirbelkörper, gemessen am sechsten Brustwirbel, und dessen einer Pulmonalarterie zum Wirbelkörper konnten pathologische Veränderungen der Bronchien und Pulmonalarterien experimentell infizierter Katzen, ausgelöst durch kardiopulmonale Dirofilariose zuverlässiger, als durch eine Beurteilung des Verhältnisses des Bronchiallumens zu einer Pulmonalarterie, ein Indikator zur Feststellung von Bronchiektasien, erkannt werden, da im Zuge dieser Erkrankung sowohl Veränderungen im Bereich der Bronchial-, als auch Pulmonalarterien hervorgerufen werden und somit zu einer Fehleinschätzung führen können (Lee-Fowler et al. 2018). In einigen der untersuchten Fälle war das zuletzt genannte Verhältnis, trotz erheblicher arterieller Veränderungen, in einem physiologischen Bereich (Lee-Fowler et al. 2018). Ein vergrößerter bronchialer Durchmesser konnte am häufigsten im rechten mittleren und kaudalen Teilsegment des linken Spitzenlappens, ein vergrößerter Durch-

messer der Pulmonalarterien in allen untersuchten Segmenten dessen gefunden werden, wobei nur dieser und keine anderen Teile der Lunge untersucht worden sind (Lee-Fowler et al. 2018). Anzeichen für eine Lungenerkrankung wurden auch in CT-Aufnahmen von Katzen, die vor der Infektion mit Selamectin behandelt wurden gefunden, auch wenn diese nicht so ausgedehnt und schwerwiegend wie in unbehandelten auftraten (Lee-Fowler et al. 2018). Auf CT-Bildern können ebenfalls durch *D. repens* hervorgerufene Infektionen, durch die Darstellung der subkutanen Knoten, die allerdings mit Fibrosarkomen verwechselt werden können, sichtbar gemacht werden (Pennisi et al. 2020).

4.4. Sonstige Diagnostikverfahren

Abgesehen von den bisher genannten Möglichkeiten, stehen noch andere diagnostische Mittel als ergänzende Hilfestellung für eine Diagnose, beispielsweise eine BAL, Blutuntersuchung oder FNA, zur Verfügung (American Heartworm Society 2019a, Simón et al. 2012). Jedoch sind keine der in diesen Verfahren sichtbaren Veränderungen, mit Ausnahme des Auffindens von Mikrofilarien in einer FNA, eindeutig für eine HWD und können nur hinweisgebend, aber nicht beweisend sein (Venco et al. 2015). Im Zuge einer Blutuntersuchung lässt sich im Blutbild eventuell eine Eosinophilie, in der Blutchemie eine Hyperglobulinämie, sowie Hypoalbuminämie feststellen (Pennisi et al. 2020). Eine periphere Eosinophilie kann allerdings generell bei parasitären Infektionen und allergischen Geschehen jeglicher Genese auftreten und ist bei einer Infektion mit *D. immitis* ab zirka 70 d. p. i. nachweisbar (Venco et al. 2015). Bei 30 experimentell mit 100 *D. immitis*-L3 infizierten Katzen konnten im großen Blutbild keine signifikanten Veränderungen bezüglich der Anzahl neutrophiler Granulozyten, Monozyten oder Lymphozyten, festgestellt werden, dennoch konnte bei 100 % (10/10) der unbehandelten, bei 50 % (5/10) der mit Ivermectin und bei 20 % (2/10) der mit Selamectin behandelten Katzen eine Eosinophilie gefunden werden (Dillon et al. 2017a).

Im Zuge einer Blutuntersuchung kommen beim Hund Marker wie Troponin T und I, Myoglobin und D-Dimer zum Einsatz, über deren Aussagekraft bei der Katze allerdings zu wenig bekannt ist, um diese zuverlässig als diagnostisches Mittel verwenden zu können (Simón et al. 2012). Zum Einsatz für die Diagnose einer Lungenembolie können D-Dimere als Biomarker bei der Katze nicht kommen, da deren Konzentration beim Vorliegen einer arteriellen Thromboembolie nicht signifikant über der mittleren Konzentration von gesunden Katzen lag und zusätzlich nur 50 % der Katzen mit arterieller Thromboembolie eine erhöhte Konzentration aufwiesen (Carretón et al. 2017). Die Konzentration von Akute-Phase-Proteinen (APPs), sehr sensitive

Biomarker für Entzündungsprozesse, wie Serumamyloid A (SAA) und Coeruloplasmin (Cp), war bei 12 seropositiven Antikörper aufweisenden Katzen mit zu HWD passenden Symptomen, im Gegensatz zu neun asymptomatischen und vier Katzen mit Symptomen, die nicht mit HWD assoziiert sind, signifikant erhöht (Silvestre-Ferreira et al. 2017). SAA ist bei Katzen ein bedeutendes APP, da es innerhalb von Stunden nach einem entzündlichen Reiz ansteigt und so lange erhöht bleibt, bis die Entzündung vollständig abgeklungen ist, während Cp, das ebenfalls bei oxidativem Stress erhöht ist, und auch das weiters untersuchte Haptoglobin (Hp) eine langsamere, moderatere Anstiegskurve aufweisen und graduell absinken. Bei asymptomatischen Katzen, oder solchen, die keine passenden klinischen Anzeichen zeigten, konnten ähnliche Konzentrationen von SAA und Cp wie in der negativen Kontrollgruppe, bestehend aus 16 Katzen, festgestellt werden. Eine Erhöhung des Hp korrelierte zusätzlich mit der Seropositivität von infizierten Katzen, im Gegensatz dazu konnte bei gesunden Kontrolltieren kein Anstieg festgestellt werden, ist jedoch nicht spezifisch für HWD, sondern steigt auch im Zuge von Entzündungsprozessen anderer Genese an. Diese Korrelation, sowie der Anstieg der APPs generell, wurde auf die Entzündungsreaktion der Lunge, ausgelöst durch *D. immitis* und *Wolbachia*, zurückgeführt, da ein Zusammenhang zwischen einer Erhöhung der APPs und Seropositivität für *D. immitis* hergestellt werden konnte. Interpretationen dieses Ergebnisses, in Bezug auf kardiopulmonale Dirofilariose, sollten jedoch mit Vorsicht getroffen werden, da durch einen Nachweis von Antikörpern nur eine Exposition gegenüber *D. immitis*, nicht jedoch eine akute Infektion, nachgewiesen worden ist und zusätzlich die Gruppengröße gering war (Silvestre-Ferreira et al. 2017). Dennoch kann die Kombination aus einem Anstieg der APPs und Seropositivität bei passenden klinischen Anzeichen den Verdacht auf Vorliegen einer HWD erhärten, wobei die Verwendung von Biomarkern in der Routinediagnostik, auf Grund fehlender Standardisierung, geringer Nutzbarkeit und hohen Kosten derzeit noch nicht praktikabel ist (Carretón et al. 2017, Silvestre-Ferreira et al. 2017).

Das Ergebnis einer zytologischen Untersuchung einer BAL ist in den meisten Fällen nicht sehr spezifisch und kann im Zuge einer HWD einen erhöhten Anteil an Eosinophilen ergeben, der jedoch nicht nur im Vorliegen einer Infektion mit Herzwürmern, sondern auch mit anderen Parasiten, wie *Aelurostrongylus abstrusus*, von felinem Asthma, einer allergischen Bronchitis oder Neoplasien, begründet sein kann (McCall et al. 2008, Pennisi et al. 2020, Venco et al. 2015). In experimentell mit *D. immitis* infizierten Katzen, konnte ab 24 m. p. i. ein erhöhter Prozentsatz an eosinophilen Granulozyten festgestellt werden, der sich in einem Bereich von 1640 %, bei einem physiologischen Wert von unter 18 %, bewegte (Venco et al. 2015). Diese

Erhöhung korrelierte hingegen nicht mit dem Schweregrad der histologischen oder röntgenologisch sichtbaren Veränderungen der Bronchien, weswegen anhand einer BAL alleine keine Aussage bezüglich des Vorliegens einer kardiopulmonalen Dirofilariose getroffen werden kann (Dillon et al. 2017a). Ebenso wenig konnte eine Korrelation zwischen der Erhöhung der Anzahl von Eosinophilen in der BAL und der beobachteten peripheren Eosinophilie festgestellt werden (Dillon et al. 2017a). Unbehandelte, folglich adulte Würmer enthaltende, und mit Ivermectin (150 µg/kg, p. o.) behandelte unreife Würmer enthaltende Katzen wiesen einen höheren Anteil an eosinophilen Granulozyten auf, als mit Selamectin (topisch) behandelte, wobei diese eosinophil betonte Zytologie nicht über den gesamten Untersuchungszeitraum gleichbleibend war (Dillon et al. 2017a). Gleichermaßen konnten Eosinophile nicht durchgehend im gesamten Krankheitsverlauf einer HWD in einer erhöhten Anzahl gefunden werden, sondern eine Vermehrung dieser wurde eher mit der Ankunft und dem Absterben unreifer Würmer assoziiert, die eine Reaktion der Lunge auslösten (Dillon et al. 2017b). Eine solche Erhöhung konnte sogar bei Katzen beobachtet werden, die einen Monat und zwei Tage vor der Infektion mit Selamectin behandelt wurden (reviewed in Dillon et al. 2017b). Zusätzliche Hinweise kann eine Harnuntersuchung liefern, in der eventuell eine Proteinurie gefunden werden kann (Pennisani et al. 2020).

Bei perakuten Verläufen und plötzlichem Tod, wenn davor keine Diagnostik durchgeführt werden konnte oder das Vorliegen einer HWD trotz negativer Diagnose nicht ausgeschlossen werden kann, ist zudem eine pathologische Untersuchung möglich und indiziert, die gleichzeitig den Goldstandard für eine post-mortem Diagnose darstellt (McCall et al. 2008, Simón et al. 2012). Typischerweise sind im Zuge einer Sektion Herzwürmer in Lokalisationen wie der V. cava, dem rechten Herzen, der Pulmonalarterien bis in distale Bereiche, manchmal auch in systemischen Arterien und in selteneren Fällen auf Grund der Körperwanderung auch in Körperhöhlen, dem Gehirn und Spinalkanal zu finden (American Heartworm Society 2019b, Simón et al. 2012). Das Herz, die Lungen und ebenso distale Anteile der Lungenarterien sollten gründlich durchsucht werden, da einzelne Würmer leicht übersehen werden können, vor allem, wenn diese unreif, tot oder fragmentiert sind und durch den Blutfluss in das kleinste Lumen geschwemmt und gedrückt werden (American Heartworm Society 2019b). Beim Auftreten von neurologischen Symptomen vor dem Tod des Tieres sollte eine umfassendere Sektion erfolgen, die eine Untersuchung des Gehirns, Spinalkanals und der Körperhöhlen miteinbezieht (McCall et al. 2008). In acht von zehn mit *D. immitis* infizierten Katzen, die mit Ivermectin

(150 µg/kg, p. o.) behandelt wurden, konnten bei der anschließenden pathologischen Untersuchung keine adulten Herzwürmer oder Fragmente dieser festgestellt werden, jedoch in allen von 10, die nicht behandelt worden waren (Dillon et al. 2017a).

5. Therapie, Prophylaxe und Prognose

Die Therapiemöglichkeiten kardiopulmonaler Dirofilariose sind bei Katzen, im Gegensatz zu Hunden, beschränkter, wobei generell die Option einer medikamentösen oder chirurgischen Therapie zur Verfügung steht (Simón et al. 2012). Bei Katzen, die keine Symptome und nur radiologische Veränderungen zeigen, ist oftmals keine direkte Behandlung, sondern das Abwarten der spontanen Selbstheilung, die meist innerhalb von 1848 Monaten stattfindet, indiziert (American Heartworm Society 2019a, Pennisi et al. 2020). Im Zuge dessen ist es wichtig, den Krankheitsverlauf in einem regelmäßigen Intervall, von sechs bis zwölf Monaten, zu kontrollieren und den Status der Katze, mittels Antigen-, Antikörpertests und dem Anfertigen von RÖ-Aufnahmen zu evaluieren (American Heartworm Society 2019a). Bei stattfindender Genesung werden röntgenologisch sichtbare Veränderungen weniger und im Antigentest findet man eine Serokonversion, sodass ab einem gewissen Zeitpunkt keine Antigene mehr nachweisbar sind (American Heartworm Society 2019b). Sobald diese stattgefunden hat, ist die Durchführung eines Antikörpertests überflüssig, da Antikörper für einen unbestimmten Zeitraum persistieren und keine Aussage zum aktuellen Infektionsstatus getroffen werden kann (American Heartworm Society 2019b).

Eine Behandlung mit Adultiziden, wie Melarsomin, die adulte Herzwürmer und L5-Stadien abtöten und bei Hunden häufig angewendet werden, sollte bei Katzen aus verschiedenen Gründen vermieden werden (American Heartworm Society 2019a). Eine chirurgische Entfernung der Herzwürmer ist theoretisch möglich, wird bei Katzen jedoch, auf Grund der Gefahr einer Zerstörung und Ruptur dieser und Auslösung einer heftigen Immunreaktion, allerdings nicht empfohlen (American Heartworm Society 2019a). Stattdessen sollte eine Selbstheilung favorisiert werden, die durch zusätzliche Gabe von Kortikosteroiden, die auch im Zuge einer Notfalltherapie bei Vorhandensein akuter respiratorischer Symptome eingesetzt werden, unterstützt werden kann (Rishniw 2017). Erstrebenswert wäre allerdings eine korrekt durchgeführte, die gesamte Übertragungsperiode umfassende chemoprophylaktische Behandlung mit makrozyklischen Laktonen (ML), um eine Entwicklung der Würmer und Auftreten von Symptomen zu verhindern (American Heartworm Society 2019a).

Eine Therapie subkutaner Dirofilariose sollte trotz des meist asymptomatischen Verlaufs in Gebieten, wo geeignete Vektoren vorkommen und humane Fälle bekannt sind, auf Grund des zoonotischen Potenzials, erfolgen (European Scientific Counsel Companion Animal Parasites 2020, Tarello 2011). Es sollte versucht werden, prädisponierende oder auslösende Faktoren

zu minimieren oder auszuschalten und zusätzlich medikamentös gegen eine Infektion anzukämpfen, indem mittels Auftragen einer Spot-on Lösung, bestehend aus Ivermectin, Imidacloprid oder Moxidectin, die Mikrofilarien eliminiert werden (Tarello 2011). Moxidectin, wie zum Beispiel in Advocate® (Bayer Vital GmbH, Leverkusen, Deutschland) enthalten, ist jedoch in einigen Ländern Europas für die Anwendung zur Behandlung einer Infektion mit *D. repens* nur bei Hunden zugelassen, muss für die Verwendung bei Katzen also umgewidmet werden (European Medicines Agency 2009, European Scientific Counsel Companion Animal Parasites 2019). Die Verabreichung des Antibiotikums Doxycyclin ist ein wichtiger Therapieansatz im Zuge einer Behandlung gegen Dirofilariose, da durch das Abtöten der symbiotischen Bakterien *Wolbachia*, eine Sterilisation und ein Absterben der adulten Würmer hervorgerufen wird, und somit die Vermehrung und weitere Übertragung zum Stillstand kommen (Bouchery et al. 2013, Tarello 2011). Die Gabe von 10 mg/kg Doxycyclin für 20 Tage, im Zuge einer retrospektiven Studie, konnte zur klinischen Besserung erkrankter Katzen beitragen (Tarello 2011). Eine chirurgische Therapie kann entweder durch Entfernung der Knoten, oder mittels Aspiration der adulten Würmer durch einen Katheter erfolgen (European Scientific Counsel Companion Animal Parasites 2020). Prophylaktisch können ML zur Prävention einer Infektion mit *D. repens* gleich eingesetzt werden wie zur Herzwurmprophylaxe (European Scientific Counsel Companion Animal Parasites 2019).

5.1. Medikamentöse Therapie

Bei der Auswahl einer geeigneten Therapie sollte stets der Vorbericht und klinische Status des Tieres beachtet werden, um die individuell bestmögliche Behandlungsstrategie zu wählen (American Heartworm Society 2019a). Die Therapie eines akuten Verlaufs von HWD ist mit einer Schocktherapie gleichzusetzen, so sollte bei Vorstellung einer Katze mit akuten Symptomen, wie Dyspnoe, umgehend eine Therapie zur Linderung der Symptome und Stabilisierung des Patienten erfolgen (American Heartworm Society 2019b). Diese beinhaltet bei Atemnot zunächst die Gabe von Sauerstoff, eine Stressminimierung, eventuell eine Sedierung und Setzen eines Venenzugangs und die Verabreichung von β -Mimetika, wie beispielsweise Terbutalin, zur Bronchodilatation (American Heartworm Society 2019a). Um einem Schockgeschehen entgegen zu wirken, können kristalloide oder kolloidale Infusionslösungen verwendet werden (American Heartworm Society 2019a). Diuretika sind in diesem Fall, auch bei Katzen mit hochgradiger interstitieller oder alveolärer Lungenzeichnung, kontraindiziert, die Gruppe der Nicht-steroidalen-Antiphlogistika zeigt meist keinen ausreichenden Wirkungserfolg und

kann die interstitielle Lungenerkrankung sogar verschlimmern (American Heartworm Society 2019a, 2019b).

Eine symptomatische Behandlung mit Kortikosteroiden ist ebenfalls bei Vorhandensein eines positiven Antigen- und/oder Antikörpertests und milder respiratorischer Symptome, sowie asymptomatischen Katzen, die deutliche radiologische Veränderungen aufweisen, die auf Lungenpathologien hinweisgebend sind, indiziert (Pennisi et al. 2020). Durch die Verabreichung von Glukokortikoiden sollten die auftretenden Symptome, bis zur Vollendung des parasitären Lebenszyklus und Selbstheilung, die durch Abklingen der röntgenologisch sichtbaren Veränderungen und Konversion zu einem negativen Antigentest festgestellt werden kann, gemindert werden (American Heartworm Society 2019a). Begonnen werden kann mit einer einmal täglichen Verabreichung von Prednisolon (12 mg/kg, p. o.), oder bei hochgradigen Symptomen von HARD bis zu dreimal täglich, die nach zwei Wochen ausgeschlichen und auf 0,5 mg/kg jeden zweiten Tag reduziert werden kann, um nach weiteren zwei Wochen komplett beendet zu werden (American Heartworm Society 2019b). Danach sollte der klinische Status der/des Patient:in über zwei Wochen ohne Behandlung beobachtet und der Therapieerfolg mittels Thoraxröntgen und klinischer Untersuchung kontrolliert und evaluiert werden (American Heartworm Society 2019a). Bei wiederholtem Auftreten von klinischen Anzeichen kann dieses Therapieregime wiederholt werden (American Heartworm Society 2019a).

Der Krankheitsverlauf sollte generell, unabhängig von der Ausprägung der Symptome und Art der Behandlung, alle sechs bis zwölf Monate überprüft werden, wobei bei Vorliegen einer Infektion mit adulten Herzwürmern die Durchführung eines Antigen- und Antikörpertests am meisten Aussagekraft besitzt (American Heartworm Society 2019a). Die Länge des Intervalls sollte individuell an die/den Patient:in angepasst werden und kann bei asymptomatischen Katzen ein Jahr betragen (American Heartworm Society 2019a). Wenn das Immunsystem die Infektion erfolgreich bekämpfen kann, wird ein Antigentest in den folgenden vier bis fünf Monaten kein positives Ergebnis mehr liefern und in bildgebenden Verfahren, wie RÖ oder Echokardiografie, werden sichtbare Veränderungen weniger und verschwinden (American Heartworm Society 2019a). Zudem ist es in endemischen Regionen wichtig, dass alle infizierten Katzen eine entsprechende Chemoprophylaxe erhalten, um eine erneute Infektion zu verhindern (Lee und Atkins 2010).

Eine Therapie mit Adultiziden wird nicht empfohlen, da die Wirksamkeit und Sicherheit einer Anwendung bei Katzen nicht erwiesen ist, diese nicht ohne erhöhtes Risiko dramatischer Nebenwirkungen angewendet werden können und kein zur Behandlung von feliner kardiopulmonaler Dirofilariose zugelassenes Medikament verfügbar ist (American Heartworm Society 2019a, Pennisi et al. 2020). Bei den erwähnten Nebenwirkungen kann es sich um pulmonale Thromboembolie, Hypertonie oder eine anaphylaktische Reaktion handeln, die potenziell durch das gleichzeitige Absterben mehrerer Würmer und somit Ausschüttung von Antigenen ausgelöst werden und letal sein können (American Heartworm Society 2019a, Pennisi et al. 2020). Das bei Hunden häufig eingesetzte Medikament Melarsomin, das eine adultizide Wirkung, aber geringe therapeutische Breite aufweist, ist für Katzen vermutlich ab einer Dosierung von 3,5 mg/kg toxisch und weist zudem nur rund 36 % der Wirksamkeit auf (American Heartworm Society 2019b, Simón et al. 2012, Venco et al. 2015). Obwohl eine Behandlung mit Adultiziden nicht routinemäßig durchgeführt werden sollte und die als letztes in Betracht gezogene Möglichkeit für asymptotische Katzen darstellt, wird diese bei solchen mit klinischen Symptomen in stabilem Zustand, die nicht adäquat auf die Gabe von Kortikosteroiden ansprechen, dennoch angewendet, wodurch laut einigen Studien eine Reduktion der Filarien um 3686 % erreicht werden kann (Litster und Atwell 2008, Pennisi et al. 2020, Simón et al. 2012). Allerdings unterschied sich die mediane Überlebenszeit von Katzen, die mit Adultiziden gegen Herzwürmer behandelt wurden, nicht signifikant von jenen, die keine medikamentöse Therapie erhielten und derzeit gibt es keine Studien, die eine durch eine Therapie mit Adultiziden verlängerte Überlebenszeit belegen (American Heartworm Society 2019a, Atkins et al. 2000).

Eine Langzeitgabe von Ivermectin über mehrere Jahre hinweg, wie bei Hunden angewendet, sollte bei Katzen aus ähnlichen, wie den oben genannten, Gründen ebenfalls keine Therapieoption darstellen. Das vorhandene Risiko eines Auftretens von anaphylaktischen Reaktionen kann nicht vorausgesagt werden, weswegen eine Behandlung nicht sicher ist (Simón et al. 2012). Dennoch konnte die Parasitenbelastung, bei einer monatlichen oralen Verabreichung von 24 µg/kg über zwei Jahre hinweg, im Vergleich zu unbehandelten Katzen um 65 %, reduziert werden (American Heartworm Society 2019a, Simón et al. 2012). Je früher eine Therapie mit Ivermectin begonnen wird, desto unterentwickelter und kleiner sind die Würmer und desto kürzer ist deren Überlebenszeit (McCall 2005). Ebenso konnte eine Therapie mit Ivermectin 70 d. p. i. den Lebenszyklus von *D. immitis* verkürzen, wodurch jedoch hochgradige Läsionen in den unteren Atemwegen, dem Interstitium und den Gefäßen der Lunge entstanden sind (Dillon et al. 2017a).

Als Ansatz einer alternativen Bekämpfungsstrategie gegen Dirofilarien wird das Bakterium *Wolbachia* angesehen, durch dessen Abtötung der Entwicklungszyklus der Würmer gestoppt und die Immunreaktion des Wirts auf das Freiwerden der Bakterien durch Zerstörung der Würmer gemindert werden könnte. Eine Behandlung mit Tetrazyklinen kann als neue Therapiemöglichkeit angesehen werden, da diese bakteriostatisch wirken und *Wolbachia* empfindlich gegenüber diesen ist, sollte bei Katzen allerdings noch weiter erforscht werden (Simón et al. 2012). Das Abtöten von *Wolbachia* führte zur Apoptose von Keimzellen in Adulten und somatischen Zellen in Embryos, Mikrofilarien und L4, nicht aber in den Epithelleisten der Hypodermis, wo dieses Bakterium in größter Zahl vorhanden ist (Landmann et al. 2011). Deswegen lässt sich vermuten, dass die Populationen des Endosymbionten in der Hypodermis von Adulten für die Regulation und Verhinderung der Apoptose zuständig sind, nicht jene in den sich entwickelnden Embryos (Landmann et al. 2011). Einige Studien an Mäusen und Gerbils untersuchten die Wirksamkeit von Tetrazyklinen auf die intrauterine Entwicklung von Mikrofilarien von adulten *D. immitis*-Weibchen und lieferten kontroverse Ergebnisse, da in einer Studie aus dem Jahr 2002 die *Wolbachia*-Population in den Filarien, bei der Häutung von L4 zu L5, mittels einer zweiwöchigen Gabe drastisch reduziert werden konnte, wohingegen dieser Effekt in demselben Modell in einer darauffolgenden Studie aus dem Jahr 2003 nicht beobachtet werden konnte (Simón et al. 2012). Obwohl eine Behandlung mit Tetrazyklinen von mit *Brugia pahangi*, eine weitere Filarienart, infizierten Gerbils zu einer drastischen Reduktion von *Wolbachia* führte und die Häutung der Parasiten deutlich beeinflusste, konnte in einer Gruppe eine Erholung der *Wolbachia*-Population, 160 Tage nach Beenden der Behandlung, bis hin zur Ausgangsgröße festgestellt werden (Casiraghi et al. 2002). Laut Bazzochi et al. (2008) führte eine Behandlung von experimentell infizierten Hunden mit Tetrazyklinen zu einer Infertilität der adulten weiblichen Herzwürmer, bei Katzen muss dieser Effekt und eventuelle Nebenwirkungen allerdings noch näher untersucht werden, um eine Therapieempfehlung aussprechen zu können, weswegen der zusätzliche Einsatz von Doxycyclin bei Katzen derzeit nicht empfohlen wird (Bazzocchi et al. 2008, Lee und Atkins 2010, Venco et al. 2015).

5.2. Chirurgische Therapie

Eine chirurgische Entfernung der adulten Herzwürmer stellt bei Katzen eine riskante Prozedur dar, die mit einer hohen Komplikationsrate verbunden ist (Simón et al. 2012). Die Jugularvenen von Katzen sind deutlich schmaler als die von Hunden, was eine Entfernung der Würmer aus dem rechten Ventrikel, ohne erhebliche Gewebeschädigungen, mechanische Zerstörung der Würmer und folglich Auslösen eines anaphylaktischen Schocks, sehr schwierig macht (Simón

et al. 2012). Indikationen für eine chirurgische Therapie sind Notfallsituationen, wie beispielsweise ein V. cava-Syndrom, eine schwere Infektion mit vielen Adulten oder ein kritischer Allgemeinzustand, kann aber auch als Alternative zu einer symptomatischen Therapie oder Behandlung mit Adultiziden, durchgeführt werden, wobei diese Therapiemöglichkeit tendenziell zu vermeiden ist (American Heartworm Society 2019b).

Falls die Wahl, trotz genannter Risiken, dennoch auf eine chirurgische Entfernung fällt, sollten die Würmer vor der Durchführung sonografisch lokalisiert werden, um die Erreichbarkeit derer sicherzustellen (American Heartworm Society 2019a, Venco et al. 2015). Anschließend können die Herzwürmer nach einer durchgeführten Venotomie der V. jugularis dextra entnommen werden (American Heartworm Society 2019a, Small et al. 2008, Venco et al. 2015). Für jene Technik verwendet werden können Instrumente, wie Fangzangen in Korbform, Fangkörbchen genannt, spezielle Fangschlingen oder Schlingenkatheter, wie loop snares oder eine Amplatz gooseneck Schlinge, endoskopische Faszangen oder verschiedene Pinzetten, zum Beispiel eine Pinzette nach DeBakey (American Heartworm Society 2019a, Oldach et al. 2018, Small et al. 2008, Venco et al. 2015). Um einen Zugang über die rechte Jugularvene wählen zu können, müssen sich die Parasiten in den Hohlvenen, Venae (Vv.) cavae, oder dem rechten Atrium befinden, da Instrumente von der V. jugularis dextra ausgehend nur in diese Lokalisationen, und nicht weiter, vordringen können (American Heartworm Society 2019a). In einigen Fallstudien, in denen für eine Operation als Therapie entschieden wurde, konnte bei jenen Katzen, die die Operation überlebt haben, anschließend eine deutliche klinische Besserung festgestellt werden (Lee und Atkins 2010, Oldach et al. 2018, Small et al. 2008).

5.3. Prophylaxe

Eine chemoprophylaktische Behandlung von Katzen ist die beste Möglichkeit eine schwere Infektion zu vermeiden und Leben zu retten, da dadurch die infektiösen Larven im L3- und L4-Stadium, bevor sie die Lunge erreichen können, abgetötet werden und somit klinische, sowie pathologische Veränderungen, die mit HWD oder HARD assoziiert werden, verhindert werden können (European Scientific Counsel Companion Animal Parasites 2019, Lee und Atkins 2010). Bei Katzenwelpen in endemischen Gebieten sollte diese so früh wie möglich, je nach verwendetem Mittel und Herstellerangaben, erfolgen und während der gesamten Übertragungsperiode, die in den meisten endemischen europäischen Ländern, von April bis Oktober oder Mai bis November, in anderen Ländern jedoch, abhängig vom Klima, über einen längeren

Zeitraum andauert, durchgeführt werden sollte (Pennisi et al. 2020). In einigen hyperendemi-schen Regionen, wie beispielsweise den Kanarischen Inseln, Spanien, kann eine Übertra-gung, bedingt durch das ganzjährige Vorkommen der Vektoren, während des gesamten Jah-res stattfinden, weswegen eine durchgehende Herzwurmprophylaxe anzustreben ist (Euro-pean Scientific Counsel Companion Animal Parasites 2020). Auch in Brasilien wäre dies opti-mal, da die übertragenden Vektoren zu verschiedenen Zeiten des Jahres, abhängig von den klimatischen Bedingungen, auftreten können und somit die Übertragungszeiträume nicht für das gesamte Land exakt definiert werden können (Labarthe und Guerrero 2005).

Eine medikamentöse Prophylaxe sollte bei allen Katzen in für canine Dirofilariose endemi-schen Gebieten ungeachtet dessen, ob sie Zugang ins Freie haben oder nicht, durchgeführt werden, da diese die einzige effektive Form der Behandlung und Prävention darstellt und sol-che, die keinen Freigang haben, ebenfalls einem Infektionsrisiko, wenn auch einem geringe-ren als solche mit, ausgesetzt sind (Pennisi et al. 2020, Simón et al. 2012). Dies erwies sich in mehreren Studien über die Seroprävalenz der felines kardiopulmonalen Dirofilariose, in de-nen bei Katzen, die ausschließlich in der Wohnung gehalten wurden, ebenfalls Antikörper ge-funden werden konnten, wodurch deutlich wird, dass auch diese, trotz der Abschirmung ge-genüber Stechmücken, das Risiko tragen, infiziert zu werden (American Heartworm Society 2019a, Kramer und Genchi 2002). Zu dem Ergebnis, dass eine reine Wohnungshaltung von Katzen nicht vor einer Exposition gegenüber und Infektion mit *D. immitis* schützt, kam zusätz-lich eine retrospektiven Studie mit 50 an HWD erkrankten Katzen, wovon 13 (27 %) Woh-nungskatzen ohne Freigang waren (Atkins et al. 2000). Durchgeführt werden sollte eine pro-phyllaktische Behandlung, um eventuell vorhandene L3 und L4 abzutöten, auch bei Katzen, deren ursprüngliche Herkunft nicht vollständig geklärt ist und diese sollten sechs bis zwölf Monate später serologisch auf Antigene getestet werden (European Scientific Counsel Com-panion Animal Parasites 2019).

Vor Beginn einer prophylaktischen Maßnahme wird das Ausschließen einer gerade stattfin-denden Infektion empfohlen, ein Test auf Mikrofilarien ist jedoch, im Gegensatz zu Hunden, bei Katzen nicht sinnvoll, da oft okkulte Infektionen, nur kurze mikrofilariämische Phasen und niedrige Konzentrationen derer vorkommen (American Heartworm Society 2019b, Pennisi et al. 2020). Außerdem muss durch eine präventive Medikation das massenhafte Absterben von Mikrofilarien nicht gefürchtet werden, da Katzen nur eine vorübergehende Mikrofilariämie auf-weisen und sich zusätzlich beim Zulassungsprozess eine sichere Anwendung aller kommer-

ziell erhältlicher chemoprophylaktischer Medikamente ergab (Lee und Atkins 2010). Serologische Tests auf Antigene oder Antikörper erweisen sich vor Therapiebeginn allerdings insofern als nützlich, als dass somit ein Ausgangs- und Referenzwert zum Vergleich festgelegt werden kann, falls in Zukunft erneute Tests durchgeführt werden sollen (American Heartworm Society 2019a). Bei Vorliegen eines positiven Antikörpertests kann von einer Exposition gegenüber L4-Stadien und dem potenziellen Risiko der Entwicklung einer HARD ausgegangen werden, wodurch der Einsatz chemoprophylaktischer Maßnahmen gerechtfertigt wird (American Heartworm Society 2019a). Nach der Verabreichung einer Prophylaxe, kann die Durchführung eines Antikörpertests nicht zur Überprüfung der Wirksamkeit eingesetzt werden, da eine Sensibilisierung bei Katzen mit wiederholter Exposition, durch eine neuerliche Infektion mit präkardialen Larvenstadien, möglich ist (American Heartworm Society 2019a).

Eine Behandlung kann ab dem zweiten Lebensmonat begonnen und sollte monatlich über den gesamten möglichen Übertragungszeitraum verabreicht werden (Pennisi et al. 2020). Hierfür geeignete Wirkstoffe sind ML, die entweder alleine oder in Kombination in oraler Form oder topisch angewendet werden können und eine äußerst sichere, effiziente Anwendung bieten (European Scientific Counsel Companion Animal Parasites 2019, McCall 2005). Zu diesen zählen zum Beispiel Ivermectin (24 µg/kg, p. o.), zugehörig zur Gruppe der Avermectine, Milbemycinoxim (2 mg/kg, p. o.) aus der Gruppe der Milbemycine, in Kombination mit Praziquantel, unter dem Handelsnamen Milbemax[®] erhältlich, Moxidectin (1 mg/kg, topisch), ebenfalls aus der Gruppe der Milbemycine, in Kombination mit Imidacloprid, oder Selamectin (6 mg/kg, topisch), das gleichzeitig mit Sarolaner Anwendung findet und auch Eprinomectin (0,48 mg/kg, topisch), aus der Gruppe der Avermectine, das mit Praziquantel und Fipronil kombiniert wird (American Heartworm Society 2019a, Pennisi et al. 2020).

Die Wirksamkeit der genannten Arzneimittel wurde auch experimentell untersucht, so konnte beispielsweise Selamectin, das 1 m. p. i. topisch aufgetragen wurde, eine Entwicklung der L3 zu unreifen und reifen adulten Würmern und somit Entstehung einer HARD verhindern, wobei dennoch 80 % der in einer Studie untersuchten Katzen positive Antikörpertests aufwiesen, und zeigte in einer weiteren Studie mit 48 Katzen ebenfalls eine 100%ige Wirksamkeit gegen L3 bei einmaliger topischer Applikation (6 mg/kg) 1 m. p. i. (Dillon et al. 2017a, McTier et al. 2000). Diese wurde selbst durch Baden der Katzen mit einem nicht insektiziden Shampoo, 24 Stunden nach dem Auftragen, oder 15 Tage verzögerter Anwendung, die erst 45 d. p. i. stattfand und eine verspätete Behandlung simulieren sollte, nicht reduziert (McTier et al. 2000). In weiteren drei Studien war die Kombination aus Selamectin (6 mg/kg) und Sarolaner (1 mg/kg),

wie in Stronghold Plus[®] zu finden, bei Katzen zu 100 % effektiv, eine Entwicklung der Herzwurmlarven zu verhindern, nachdem diese einmalig oder dreimalig im Abstand von einem Monat topisch appliziert wurde (McTier et al. 2019). Die alleinige Anwendung von Sarolaner (1 mg/kg, topisch) zeigte keine Wirksamkeit gegenüber Herzwürmern, da sich die Anzahl der im Zuge einer pathologischen Untersuchung gefundenen Würmer bei ausschließlich mit Sarolaner behandelten Katzen nicht signifikant von jener der unbehandelten Kontrolltiere unterschied (McTier et al. 2019). Ebenso resultierte eine dreimalige monatliche topische Applikation einer Kombination aus Selamectin (6 mg/kg) und Sarolaner (2 mg/kg), am Tag 0, 28 und 56 p. i., in einer 100%igen Wirksamkeit gegen ML-resistente *D. immitis* bei Katzen, während ein einmaliges Auftragen derselben Kombination zu 93,5 % und ein einmaliges Auftragen von Selamectin (6 mg/kg, topisch) alleine zu 98 % wirksam waren (Pullins et al. 2020). Da die beobachtete Effektivität einer einmaligen Anwendung, unabhängig von der Kombination der Wirkstoffe, ähnlich war, wurde auf eine nicht vorhandene Beeinflussung von Sarolaner auf die Aktivität von Selamectin, gegenüber den ML-resistenten Herzwürmern, geschlossen (Pullins et al. 2020). Das erwähnte Produkt ist außerdem gegen Endoparasiten, wie Haken- und Rundwürmer, aber auch gegen Ektoparasiten, wie Zecken, Flöhe und Milben, wirksam (Pullins et al. 2020). Erklärend für die höhere Wirksamkeit von Selamectin gegen ML-resistente Herzwürmer bei Katzen, im Gegensatz zu Hunden, könnte die bei topischer Darreichung wesentlich höhere Bioverfügbarkeit, 74 % bei Katzen im Vergleich zu 4 % bei Hunden, längere Halbwertszeit, 69 Stunden im Vergleich zu 14 Stunden, und höhere maximale Plasmakonzentration sein (Pullins et al. 2020, Sarasola et al. 2002).

Ebenso zeigte eine Kombination aus 10 % Imidacloprid (10 mg/kg) und 1 % Moxidectin (1 mg/kg), wie zum Beispiel im Präparat mit dem Handelsnamen Advocate[®] (Bayer Vital GmbH, Leverkusen, Deutschland) enthalten, die topisch angewendet wurde, eine Wirksamkeit von 100 % gegenüber *D. immitis* (Arther et al. 2005). Als sicher erwies sich ebenfalls die gleichzeitige topische Anwendung von Fluralaner (93 mg/kg) und Moxidectin (4,65 mg/kg), wie in Bravecto[®] Plus spot-on (MSD Animal Health, Boxmeer, Niederlande) vorhanden, mit Praziquantel (16,7 mg/kg, topisch, Droncit[®] Spot-on, Bayer Animal Health GmbH, Leverkusen, Deutschland), die durch ihre Wirkstoffkombination, einen Schutz gegen Ektoparasiten, durch die Wirkung von Fluralaner, gastrointestinale Nematoden und *D. immitis*, durch die Wirkung von Moxidectin, und Zestoden, durch die Wirkung von Praziquantel, bietet (Walther et al. 2018). Die Verabreichung einer einzigen Tablette, die 4 mg Milbemycinoxim und 10 mg Praziquantel (24 mg/kg, p. o., Milbemax[®], Novartis Animal Health Inc., Basel, Schweiz) enthielt,

konnte die Etablierung einer experimentellen Infektion mit *D. immitis* bei Katzen verhindern, wobei die Wirksamkeit der Tablette dem Wirkstoff Milbemycinoxim zugeschrieben werden kann, da Praziquantel gegen Bandwürmer, nicht jedoch gegen *D. immitis*, wirksam ist (Genchi et al. 2004). Außerdem konnte durch die einmalige Anwendung von Eprinomectin (0,5 mg/kg, topisch, Broadline® Spot-on, Boehringer Ingelheim GmbH, Basel, Schweiz) eine 100%ige Wirksamkeit gegen *D. immitis* bei Katzen erzielt werden (Baker et al. 2014). Unter den ML hat Ivermectin die höchste Potenz und stärkste adultizide und zusätzlich rückwirkende Wirkung, Milbemycin die geringste, während sich Selamectin zwischen den beiden befindet (McCall 2005).

Eine Chemoprophylaxe sollte innerhalb von 30 Tagen ab dem Zeitpunkt der Ankunft, wenn Katzen in endemische Gebiete gebracht werden oder vor dem Beginn der Übertragungsperiode, wenn diese in endemischen Gebieten wohnen, und dann monatlich bis 30 Tage nach dem letzten Tag, an dem eine Infektion potenziell stattgefunden haben könnte, verabreicht werden (European Scientific Counsel Companion Animal Parasites 2020, Pennisi et al. 2020). Eine rechtzeitige Prophylaxe, vor Beginn der Stechmückenzeit, ist deswegen von besonderer Bedeutung, da histopathologisch auch in mit Selamectin behandelten, mit *D. immitis* infizierten Katzen 28 d. p. i. eine Proliferation von Myofibrozyten nachgewiesen werden konnte, die 18 m. p. i. noch sichtbar war (Dillon et al. 2017b). Außerdem wurde ein erhöhter Anteil an Eosinophilen in der BAL und ein positiver Antikörpertiter als Reaktion auf die präkardialen unreifen Stadien von *D. immitis* beobachtet (Dillon et al. 2017b). Obwohl die Verabreichung einer medikamentösen Prophylaxe ein seropositives Testergebnis nicht verhindern kann, hat diese einige Vorteile, da die zur Anwendung empfohlenen Antihelminthika nicht nur gegen Herzwürmer, sondern auch andere Endoparasiten und im Falle einer topischen Anwendung von Selamectin, oder Moxidectin in Kombination mit Imidacloprid, auch gegen Ektoparasiten wirken (American Heartworm Society 2019a, Simón et al. 2012). Als äußerst nützlich und sinnvoll erweist sich die Kombination eines Medikamentes zur Herzwurmprophylaxe mit einem Repellent, wodurch Stechmücken ferngehalten und das Risiko einer Übertragung durch diese minimiert werden können (European Scientific Counsel Companion Animal Parasites 2019). Eine Verabreichung über die Übertragungsperiode hinaus, über das gesamte Jahr hinweg, kann angewendet werden, ermöglicht sogar eine rückwirkende Wirkung für vergessene Dosen, verbesserte Compliance, die oft gering, inkonsistent und saisonabhängig ist, und wird in endemischen Gebieten empfohlen, da sich die Abschätzung der Dauer der Übertragungsperiode in der jeweiligen Region schwierig gestaltet (American Heartworm Society 2019a, Venco et al.

2015). Eine verlängerte Anwendung einiger ML hat auch den Vorteil, eine Abtötung aller Herzwurmstadien in einem Zeitraum von weniger als 1 m. p. i., wo junge Larven auftreten, bis mehr als 8 m. p. i., wo reife Adulte auftreten, zu bewirken (McCall 2005).

Zurzeit sind alle verfügbaren präventiven Medikamente vollständig gegen *D. immitis*-Larven wirksam, doch Studien aus den USA zufolge, in welchen in der Region des Mississippi Delta ML-resistente *D. immitis* gefunden wurden, deren Bedeutung für Katzen jedoch noch unklar ist, könnte eine Arzneimittelresistenz am Entwickeln sein oder sich bereits entwickelt haben, die in Europa allerdings noch nicht beobachtet werden konnte (European Scientific Counsel Companion Animal Parasites 2019, Wolstenholme et al. 2015). In Hunden gefundene ML-resistente Stämme sind zum Beispiel der ZoëMO- und JYD-34-Stamm, gegen die eine Behandlung mit ML drastisch weniger wirksam, geringer als 52,2 % im zweiten Fall, war (Blagburn et al. 2016, Pullins et al. 2020). In Studien zur Wirksamkeit von einigen Arzneistoffen konnten sich ML-resistente Herzwürmer, ähnlich wie suszeptible, in den Kontrolltieren, die keine Behandlung erhielten, entwickeln, was darauf hindeuten könnte, dass Katzen, ebenso wie Hunde, das Risiko der Entwicklung einer ML-resistenzen Herzwurminfektion tragen (McTier et al. 2019, Pullins et al. 2020) Die Anwendung von Milbemycinoxim, das sehr, jedoch nicht vollständig, effektiv gegen Mikrofilarien wirkt, einige unbeschadet lassen, die potenziell resistent gegenüber dem Wirkstoff sein könnten, womit sich die Wahrscheinlichkeit einer Resistenzentwicklung bei wiederholter Verabreichung erhöhen würde (McCall 2005).

Obwohl das Auftreten und die Bedeutung feliner kardiopulmonaler Dirofilariose immer weiter in den wissenschaftlichen und klinischen Vordergrund rücken, liegen die Tierärzt:innen, die regelmäßig eine Herzwurmprophylaxe verschreiben, immer noch in der Unterzahl (Lee und Atkins 2010). Im Zuge einer italienischen empirischen Studie ergab sich, dass nur in rund 50 % der befragten Einrichtungen eine Prophylaxe gegen *D. immitis* durchgeführt wurde, wobei Selamectin mit 29 %, gefolgt von Ivermectin, Milbemycin und Moxidectin, das meist verwendete Medikament war (Genchi et al. 2019). In einer in den USA durchgeführten Studie über 1101 Kliniken, hatten nur 13 % den Grundsatz die Prophylaxe der felinen kardiopulmonalen Dirofilariose zu thematisieren und eine vorbeugende Therapie zu empfehlen (reviewed in Lee und Atkins 2010). Auch in der Universitätsklinik in Pennsylvania, USA, erhielten in den Jahren 1999 bis 2006 nur 12 % der Katzen, im Gegensatz zu 80 % der Hunde, eine adäquate Chemoprophylaxe, während der Anteil USA-weit, mit weniger als 5 %, noch niedriger liegt (Gates und Nolan 2010, Lee und Atkins 2010).

Für eine effektive Prävention kardiopulmonaler Dirofilariose ist also das Wissen der behandelten Veterinärmediziner:innen und die Besitzer:innen-Compliance, die den limitierenden Faktor für den Erfolg einer Prophylaxe darstellt, ebenso essenziell wie die verwendeten Medikamente an sich (Venco et al. 2015). Tierbesitzer:innen sollten im Zuge der Anamnese, sowohl bei Routinebesuchen, als auch bei Vorliegen eines speziellen Vorstellungsgrundes, in endemischen Gebieten stets über die Verwendung prophylaktischer Medikamente gegen Parasiten, inklusive Herzwürmern, befragt werden (Gates und Nolan 2010, Lee und Atkins 2010). Vor allem überprüft werden sollten die Vorbeugungsmaßnahmen gegenüber Herzwürmern bei Katzen, die ein erhöhtes Expositionsrisiko oder Risiko einer Reinfektion tragen (Gates und Nolan 2010).

Auch einen wichtigen Teil in der Prävention, wie die Chemoprophylaxe, stellt die Eindämmung der Vektoren und Durchführung von Präventions- und Informationsprogramme dar (Morchón et al. 2012). Zur Vektorkontrolle zählen eine Umweltsanierung, die Reduktion des Kontaktes zwischen Stechmücken und Tieren, und eine biologische oder chemische Bekämpfung (Becker et al. 2014). Der Fokus der Prävention sollte generell auf die Vektorkontrolle in der Umgebung und den Schutz der Tiere gegenüber diesen Stechmücken, auf individueller und Populationsebene, gelegt werden (Otranto et al. 2013).

5.4. Prognose

Die Prognose von an HWD erkrankten Katzen ist vorsichtig, die mediane Überlebenszeit beträgt einenhalben Jahre, verlängert sich jedoch auf zirka vier Jahre, wenn die Katze den Tag der klinischen Vorstellung überlebt, was jedoch in rund 10 % nicht der Fall ist (Atkins et al. 2001, Venco et al. 2015). In Studien bezüglich der Lebenserwartung und Krankheitsdauer waren in einer retrospektiven Studie von 50 natürlich mit *D. immitis* infizierten Katzen 18 % in der Lage, die Krankheit zu überstehen, diese dauerte in einer anderen Studie bei 62 % (21/34) der Katzen über drei Jahre an (Atkins et al. 2000). Die Dauer kardiopulmonaler Dirofilariose, definiert als Zeitspanne bis zum Tod oder der Selbstheilung, reichte insgesamt von acht bis 49 Monaten, betrug im Mittel 37 Monate und nahm mit dem Alter der Katzen zu. Auch die Sterbewahrscheinlichkeit erhöhte sich signifikant mit dem Alter bei Diagnosestellung, korrelierte jedoch nicht mit dem Auftreten oder Fehlen von Symptomen. Insgesamt trat bei 79 % der Katzen, auch ohne spezifische Behandlung, außer Kortikosteroiden, um die Entzündungsreaktion einzudämmen, eine Selbstheilung ein, wobei der Genesungsverlauf und das Resultat einer Infektion selbst bei früher Diagnose nicht vorhersehbar waren (Genchi et al. 2008). In einer anderen

Studie konnten ebenfalls 82 % (28/34) die Infektion überstehen, wobei 21 % während der gesamten Studiendauer von drei Jahren keine klinischen Anzeichen aufwiesen (Venco et al. 2008). Die Krankheitsdauer betrug auch hier bei den meisten Katzen drei Jahre, bei einigen wenigen sogar vier (Venco et al. 2008).

In einer weiteren Studie mit 43 infizierten, zum Zeitpunkt der Diagnose asymptomatischen Katzen wurde die Wahrscheinlichkeit eines letalen Verlaufs allein durch das Alter bei Diagnosestellung, nicht aber durch das Geschlecht oder das Vorhandensein oder Fehlen von Symptomen beeinflusst (Genchi et al. 2008). Ebenfalls keinen Einfluss auf die Prognose und das Überleben haben ein geringes Alter von unter drei Jahren, das Geschlecht, Vorhandensein von Dyspnoe, Husten, einer Antigenämie oder ein Auffinden von Herzwürmern im Echokardiogramm (Atkins et al. 2001). Die Prognose einer feline HWD ist, verglichen mit anderen symptomatischen Herzerkrankungen, besser und kann mit der hypertrophen Kardiomyopathie verglichen werden, die in asymptomatischen Fällen eine mediane Überlebenszeit von über fünf Jahren, in symptomatischen von zwei Jahren, hat und gleichzeitig die gutartigste aller feline primärer Herzerkrankungen ist (Atkins et al. 2001). Ähnlich bezüglich der Prognose ist eine HWD dem Vorliegen einer systemischen Hypertension in älteren Katzen, die ebenfalls eine mediane Überlebenszeit von zwei Jahren aufweist (Atkins et al. 2001).

Die Prognose subkutaner *Dirofilariose* ist, sofern diese erkannt wird, von der Lokalisation der Würmer und dem dadurch entstehenden Gewebeschaden abhängig (Simón et al. 2012). Meist ist sie günstig, da Adulte am häufigsten in subkutanen Knoten gefunden werden und eine durchgeführte Behandlung, eine Entfernung dieser und medikamentöse Therapie, einen hohen Wirkungserfolg aufweist (European Scientific Counsel Companion Animal Parasites 2020, Tarello 2011).

6. Zusammenfassung

Die Komplexität der Dirofilariosen wird bei Betrachtung des parasitären Lebenszyklus, der Verbreitung, Parasit-Wirt-Beziehung und den unterschiedlichen klinischen Manifestationen, die sich abhängig vom infizierenden Parasiten und befallenem Endwirt unterscheiden, deutlich. Besonders ausgeprägt ist diese bei einer Infektion von Katzen, die sich in vielen Eigenschaften von der von Hunden, wie in der Wurmbürde, dem Vorhandensein oder Fehlen von Mikrofilarien und auftretenden Symptomen, unterscheidet und eine teilweise gänzlich andere Herangehensweise erfordert.

Die Diagnose und Therapie von sowohl feliner kardiopulmonaler, als auch subkutaner Dirofilariose stellen eine stetig präsente Herausforderung für Veterinärmediziner:innen in der ganzen Welt dar, wobei eine mangelnde oder fehlende Compliance der Tierbesitzerin oder des Tierbesitzers oftmals die größte Hürde repräsentiert, die es zu überwinden gilt. Das Wissen über die Besonderheiten der Ätiologie, Pathogenese, klinischen Ausprägung und erforderlichen speziellen diagnostischen Vorgehensweise bei Katzen, ein allgegenwärtiges Bewusstsein gegenüber dem Vorhandensein und Ausbreitung dieser Parasitosen, sowie eine umfassend durchgeführte Besitzer:innenaufklärung sind der Schlüssel zur erfolgreichen Erkennung, Behandlung und Vermeidung jener. Zur Diagnosestellung stehen zahlreiche Möglichkeiten zur Verfügung und auch eine Therapie kann unter Verwendung verschiedener Protokolle und Medikamente durchgeführt werden, kann sich jedoch mitunter langwierig und kompliziert gestalten. Deswegen ist die Prävention die wichtigste Maßnahme in der Bekämpfung feliner Dirofilariose, die gleichzeitig, vor allem im Fall der kardiopulmonalen Dirofilariose, das Leben vieler Katzen schützen und retten kann und ist durch die Anwendung einer über das gesamte Jahr hinweg adäquat durchgeführten Chemoprophylaxe, die eine Übertragung zu verhindern vermag, gekennzeichnet.

7. Summary

The complexity of dirofilariasis becomes obvious when considering the parasitic life cycle, distribution, host-parasite relationship, and the different clinical manifestations, which vary depending on the parasite infecting the diverse definitive hosts. This is strongly marked in feline infection, which differs in many characteristics from canine infection, such as worm burden, presence or absence of microfilariae and appearing symptoms, and in some cases requires an entirely different approach.

The diagnosis and treatment of both feline cardiopulmonary and subcutaneous dirofilariosis represent an ubiquitous challenge for veterinary practitioners all over the world, with partial or complete failure or lack of owner compliance often representing the greatest hurdle to overcome. The knowledge of the specifics of the aetiology, pathogenesis, clinical expression and required specific diagnostic approach in cats, an ever-present awareness of the presence and transmission of these parasitoses, and a comprehensively conducted owner education are key to their successful diagnosis, treatment and prevention. There are numerous diagnostic tools available and treatment can be performed using various protocols and medications, but can be lengthy and complicated. Therefore, prevention is the most important measure in controlling feline dirofilariosis, which at the same time, especially in the case of cardiopulmonary dirofilariosis, can protect and save the lives of many cats and is characterized by the application of an adequate chemoprophylaxis throughout the year, which is able to successfully prevent transmission.

8. Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius
µg	Mikrogramm
µm	Mikrometer
5-LO	Arachidonat-5-Lipoxygenase
A.	Arteria
<i>Ae.</i>	<i>Aedes</i>
<i>An.</i>	<i>Anopheles</i>
APPs	Akute-Phase-Proteine
AS	Aminosäuren
BAL	bronchioalveoläre Lavage
cm	Zentimeter
COX-2	Cyclooxygenase 2
Cp	Coeruloplasmin
CT	Computertomografie
<i>Cx.</i>	<i>Culex</i>
<i>Cq.</i>	<i>Coquillettidia</i>
DDU	<i>Dirofilaria</i> Development Unit
DIC	disseminierte intravasale Koagulopathie
DiES	ex-/sekretorische Antigene adulter <i>D. immitis</i> -Würmer
Dipp	synthetische Proteine von <i>D. immitis</i>
<i>D.</i>	<i>Dirofilaria</i>
d. p. i.	Tage post infectionem
FNA	Feinnadelaspiration
GAL	Galektine
GAPDH	Glyceraldehyd-3-Phosphat-Dehydrogenase

HDU	Heartworm Development Unit
Hp	Haptoglobin
HWD	Heartworm Disease, Herzwurmerkrankung
IgG	Immunglobulin G
L3	Larve 3
LTB4	Leukotrien B ₄
mg/kg	Milligramm pro Kilogramm
ML	makrozyklische Laktone
mm	Millimeter
m. p. i.	month post infectionem
PGE2	Prostaglandin E ₂
p. i.	post infectionem
PIMs	pulmonary intravascular makrophages
PLG	Plasminogen
RÖ	Röntgen
SAA	Serumamyloid A
TxB2	Thromboxan B2
uPA	Urokinase-Typ Plasminogen Aktivator
UPC	Protein-Kreatinin-Verhältnis
V.	Vena
Vv.	Venae
WSP	<i>Wolbachia</i> surface protein
ZNS	Zentralnervensystem

9. Literaturverzeichnis

- Ahid SM, Vasconcelos PS, Lourenço-de-Oliveira R. 2000. Vector competence of *Culex quinquefasciatus* Say from different regions of Brazil to *Dirofilaria immitis*. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 95 (6): 769–775. DOI 10.1590/s0074-02762000000600004.
- Alho AM, Marcelino I, Colella V, Flanagan C, Silva N, Correia JJ, Latrofa MS, Otranto D, Madeira de Carvalho L. 2017. *Dirofilaria immitis* in pinnipeds and a new host record. *Parasites & vectors*, 10 (1). DOI 10.1186/s13071-017-2073-0.
- American Heartworm Society. 2001. 2002 Guidelines for the Diagnosis, Prevention and Management of Heartworm (*Dirofilaria immitis*) Infection in Cats. In: Seward RL, Hrsg. *Recent Advances In Heartworm Disease: Symposium '01*. Batavia, Illinois: 267–273.
- American Heartworm Society. 2009. An Early and Interesting History of Heartworm in Dogs. *AHS Bulletin*, 36 (2): 4. https://ahs.memberclicks.net/assets/Newsletter_June_09.pdf.
- American Heartworm Society. 2019a. Current Feline Guidelines for the: Prevention, Diagnosis and Management of Heartworm (*Dirofilaria immitis*) in Cats, 11.
- American Heartworm Society. 2019b. Summary of the Current Feline Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Management of Heartworm (*Dirofilaria immitis*) Infection in Cats, 5.
- Aoki Y, Fujimaki Y, Tada I. 2001. Basic Studies on Filaria and Filariasis. *Tropical Medicine and Health*, 39 (1): 51–55.
- Arther RG, Charles S, Ciszewski DK, Davis WL, Settje TS. 2005. Imidacloprid/moxidectin topical solution for the prevention of heartworm disease and the treatment and control of flea and intestinal nematodes of cats. *Veterinary parasitology*, 133 (2-3): 219–225. DOI 10.1016/j.vetpar.2005.04.001.
- Atkins C, Moresco A, Litster A. 2005. Prevalence of naturally occurring *Dirofilaria immitis* infection among nondomestic cats housed in an area in which heartworms are endemic. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 227 (1): 139–143.
- Atkins CE, Arther RG, Ciszewski DK, Davis WL, Ensley SM, Guity PS, Chopade H, Hoss H, Settje TL. 2008. Echocardiographic quantification of *Dirofilaria immitis* in experimentally infected cats. *Veterinary parasitology*, 158 (3): 164–170. DOI 10.1016/j.vetpar.2008.09.003.
- Atkins CE, Cote E, DeFrancesco TC, Maggio F, Davidson M. G. 2001. Prognosis in feline heartworm infection: comparison to other cardiovascular disease. In: Seward RL, Hrsg. *Recent Advances In Heartworm Disease: Symposium '01*. Batavia, Illinois: 41–44.
- Atkins CE, DeFrancesco TC, Coats JR, Sidley JA, Keene BW. 2000. Heartworm infection in cats: 50 cases (1985-1997). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 217 (3): 355–358.
- Atkins CE, Vaden SL, Arther RG, Ciszewski DK, Davis WL, Ensley SM, Chopade NH. 2011. Renal effects of *Dirofilaria immitis* in experimentally and naturally infected cats. *Veterinary parasitology*, 176 (4): 317–323. DOI 10.1016/j.vetpar.2011.01.016.

- Azari-Hamidian S, Yaghoobi-Ershadi MR, Javadian E, Abai MR, Mobedi I, Linton Y-M, Harbach RE. 2009. Distribution and ecology of mosquitoes in a focus of dirofilariasis in north-western Iran, with the first finding of filarial larvae in naturally infected local mosquitoes. *Medical and veterinary entomology*, 23 (2): 111–121. DOI 10.1111/j.1365-2915.2009.00802.x.
- Bain O, Babayan S. 2003. Behaviour of filariae: morphological and anatomical signatures of their life style within the arthropod and vertebrate hosts. *Filaria Journal*, 2.
- Bajer A, Rodo A, Mierzejewska EJ, Tołkacz K, Welc-Faleciak R. 2016. The prevalence of *Dirofilaria repens* in cats, healthy dogs and dogs with concurrent babesiosis in an expansion zone in central Europe. *BMC veterinary research*, 12 (1). DOI 10.1186/s12917-016-0816-3.
- Baker CF, Tielemans E, Pollmeier MG, McCall JW, McCall SD, Irwin J, Chester ST, Carithers DS, Rosentel JK. 2014. Efficacy of a single dose of a novel topical combination product containing eprinomectin to prevent heartworm infection in cats. *Veterinary parasitology*, 202 (1-2): 49–53. DOI 10.1016/j.vetpar.2014.02.039.
- Bazzocchi C, Mortarino M, Grandi G, Kramer LH, Genchi C, Bandi C, Genchi M, Sacchi L, McCall JW. 2008. Combined ivermectin and doxycycline treatment has microfilaricidal and adulticidal activity against *Dirofilaria immitis* in experimentally infected dogs. *International Journal for Parasitology*, 38 (12): 1401–1410. DOI 10.1016/j.ijpara.2008.03.002.
- Becker N, Krüger A, Kuhn C, Plenge-Bönig A, Thomas SM, Schmidt-Chanasit J, Tannich E. 2014. Stechmücken als Überträger exotischer Krankheitserreger in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 57 (5): 531–540.
- Benedict MQ, Levine RS, Hawley WA, Lounibos PL. 2007. Spread of the Tiger: Global Risk of Invasion by the Mosquito *Aedes albopictus*. *Vector borne and zoonotic diseases (Larchmont, N.Y.)*, 7 (1): 76–85.
- Berdoulay P, Levy JK, Snyder PS, Pegelow MJ, Hooks JL, Tavares LM, Gibson NM, Salute ME. 2004. Comparison of Serological Tests for the Detection of Natural Heartworm Infection in Cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 40 (5): 376–384.
- Bergmann S, Hammerschmidt S. 2007. Fibrinolysis and host response in bacterial infections. *Thrombosis and haemostasis*, 98 (3): 512–520.
- Biasato I, Tursi M, Zanet S, Longato E, Capucchio MT. 2016. Pulmonary artery dissection causing haemothorax in a cat: potential role of *Dirofilaria immitis* infection and literature review. *Journal of veterinary cardiology : the official journal of the European Society of Veterinary Cardiology*, 19 (1): 82–87. DOI 10.1016/j.jvc.2016.08.004.
- Blagburn BL, Arther RG, Dillon AR, Butler JM, Bowles JV, Simson C von, Zolynas R. 2016. Efficacy of four commercially available heartworm preventive products against the JYD-34 laboratory strain of *Dirofilaria immitis*. *Parasites & vectors*, 9: 191. DOI 10.1186/s13071-016-1476-7.
- Blagburn BL, Dillon AR. Feline heartworm disease: solving the puzzle. *Vet. Med. (March Suppl)*: 7–14.
- Bocková E, Iglódyová A, Kočíšová A. 2015. Potential mosquito (Diptera:Culicidae) vector of *Dirofilaria repens* and *Dirofilaria immitis* in urban areas of Eastern Slovakia. *Parasitology research*, 114 (12): 4487–4492. DOI 10.1007/s00436-015-4692-8.

- Börstler J, Jöst H, Garms R, Krüger A, Tannich E, Becker N, Schmidt-Chanasit J, Lühken R. 2016. Host-feeding patterns of mosquito species in Germany. *Parasites & vectors*, 9 (1). DOI 10.1186/s13071-016-1597-z.
- Bouchery T, Lefoulon E, Karadjian G, Nieguitsila A, Martin C. 2013. The symbiotic role of *Wolbachia* in Onchocercidae and its impact on filariasis. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 19 (2): 131–140. DOI 10.1111/1469-0691.12069.
- Bowman DD, Atkins CE. 2009. Heartworm biology, treatment, and control. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 39 (6): 1127-58, vii. DOI 10.1016/j.cvsm.2009.06.003.
- Bravo-Barriga D, Parreira R, Almeida APG, Calado M, Blanco-Ciudad J, Serrano-Aguilera FJ, Pérez-Martín JE, Sánchez-Peinado J, Pinto J, Reina D, Frontera E. 2016. *Culex pipiens* as a potential vector for transmission of *Dirofilaria immitis* and other unclassified Filarioidea in Southwest Spain. *Veterinary parasitology*, 223: 173–180. DOI 10.1016/j.vetpar.2016.04.030.
- Brawner WR, Dillon AR, Robertson-Plouch CK, Guerrero J. 2000. Radiographic diagnosis of feline heartworm disease and correlation to other clinical criteria: results of a multicenter clinical case study. *Veterinary therapeutics : research in applied veterinary medicine*, 1 (2): 81–87.
- Browne LE, Carter TD, Levy JK, Snyder PS, Johnson CM. 2005. Pulmonary arterial disease in cats seropositive for *Dirofilaria immitis* but lacking adult heartworms in the heart and lungs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 66 (9): 1544–1549.
- Brzeski KE, Harrison RB, Waddell WT, Wolf KN, Rabon DR, Taylor SS. 2015. Infectious disease and red wolf conservation: assessment of disease occurrence and associated risks. *Journal of mammalogy*, 96 (4): 751–761. DOI 10.1093/jmammal/gyv080.
- Čabanová V, Miterpáková M, Valentová D, Blažejová H, Rudolf I, Stloukal E, Hurníková Z, Dzidová M. 2018. Urbanization impact on mosquito community and the transmission potential of filarial infection in central Europe. *Parasites & vectors*, 11 (1). DOI 10.1186/s13071-018-2845-1.
- Campbell WC, Blair LS. 1978. *Dirofilaria immitis*: experimental infections in the ferret (*Mustela putorius furo*). *The Journal of parasitology*, 64 (1): 119–122.
- Cancrini G, Di Frangipane Regalbono A, Ricci I, Tessarin C, Gabrielli S, Pietrobelli M. 2003. *Aedes albopictus* is a natural vector of *Dirofilaria immitis* in Italy. *Veterinary parasitology*, 118 (3-4): 195–202. DOI 10.1016/j.vetpar.2003.10.011.
- Cancrini G, Magi M, Gabrielli S, Arispici M, Tolari F, Dell'Omodarme M, Prati MC. 2006. Natural vectors of dirofilariasis in rural and urban areas of the Tuscan region, central Italy. *Journal of medical entomology*, 43 (3): 574–579. DOI 10.1603/0022-2585(2006)43[574:nvdir]2.0.co;2.
- Cancrini G, Scaramozzino P, Gabrielli S, Di Paolo M, Toma L, Romi R. 2007. *Aedes albopictus* and *Culex pipiens* implicated as natural vectors of *Dirofilaria repens* in central Italy. *Journal of medical entomology*, 44 (6): 1064–1066. DOI 10.1603/0022-2585(2007)44[1064:aaacpi]2.0.co;2.

- Capelli G, Di Frangipane Regalbono A, Simonato G, Cassini R, Cazzin S, Cancrini G, Otranto D, Pietrobelli M. 2013. Risk of canine and human exposure to *Dirofilaria immitis* infected mosquitoes in endemic areas of Italy. *Parasites & vectors*, 6. DOI 10.1186/1756-3305-6-60.
- Carretón E, Morchón R, Montoya-Alonso JA. 2017. Cardiopulmonary and inflammatory biomarkers in heartworm disease. *Parasites & vectors*, 10 (2). DOI 10.1186/s13071-017-2448-2.
- Carvalho GA de, Alves LC, Maia RT, Andrade CFS de, Ramos RAdN, Da Faustino MAG. 2008. Vector competence of *Culex quinquefasciatus* Say, 1823 exposed to different densities of microfilariae of *Dirofilaria immitis* (Leidy, 1856). *Revista Brasileira de Entomologia*, 52 (4): 658–662. DOI 10.1590/S0085-56262008000400018.
- Casiraghi M, McCall JW, Simoncini L, Kramer LH, Sacchi L, Genchi C, Werren JH, Bandi C. 2002. Tetracycline treatment and sex-ratio distortion: a role for *Wolbachia* in the moulting of filarial nematodes? *International Journal for Parasitology*, 32 (12): 1457–1468.
- Cirović D, Penezić A, Pavlović I, Kulišić Z, Cosić N, Burazerović J, Maletić V. 2014. First records of *Dirofilaria repens* in wild canids from the region of Central Balkan. *Acta veterinaria Hungarica*, 62 (4): 481–488. DOI 10.1556/AVet.2014.021.
- Ciucu L, Roman C, Prisco F, Miron L, Acatrinei D, Paciello O, Maurelli MP, Vismarra A, Cringoli G, Rinaldi L. 2020. First report of *Dirofilaria repens* infection in a microfilaraemic cat from Romania. *Veterinary parasitology, regional studies and reports*, 22. DOI 10.1016/j.vprsr.2020.100497.
- Cuervo PF, Rinaldi L, Cringoli G. 2015. Modeling the extrinsic incubation of *Dirofilaria immitis* in South America based on monthly and continuous climatic data. *Veterinary parasitology*, 209 (1-2): 70–75. DOI 10.1016/j.vetpar.2015.02.010.
- Czajka C, Becker N, Jöst H, Poppert S, Schmidt-Chanasit J, Krüger A, Tannich E. 2014. Stable transmission of *Dirofilaria repens* nematodes, northern Germany. *Emerging infectious diseases*, 2: 328–331. DOI 10.1007/s00705-012-1466-9.
- Deem SL, Heard DJ, LaRock R. 1998. Heartworm (*Dirofilaria immitis*) disease and glomerulonephritis in a black-footed cat (*Felis nigripes*). *J Zoo Wildl Med*, 29: 199–202.
- 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). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 218 (1): 66–69.
- Demirci B, Bedir H, Taskin Tasci G, Vatansever Z. 2020. Potential Mosquito Vectors of *Dirofilaria immitis* and *Dirofilaira repens* (Spirurida: Onchocercidae) in Aras Valley, Turkey. *Journal of medical entomology*. DOI 10.1093/jme/tjaa233.
- Di Cesare A, Otranto D, Di Giulio E, Simonato G, Latrofa MS, La Torre F, Coccia G, Traversa D. 2013. Microfilarial periodicity of *Dirofilaria repens* in naturally infested dogs. *Parasitology research*, 112 (12): 4273–4279. DOI 10.1007/s00436-013-3619-5.
- Dillon AR, Blagburn BL, Tillson M, Brawner W, Welles B, Johnson C, Cattley R, Rynders P, Barney S. 2017a. Heartworm-associated respiratory disease (HARD) induced by immature

adult *Dirofilaria immitis* in cats. *Parasites & vectors*, 10 (2): 210–224. DOI 10.1186/s13071-017-2452-6.

Dillon AR, Blagburn BL, Tillson M, Brawner W, Welles B, Johnson C, Cattley R, Rynders P, Barney S. 2017b. The progression of heartworm associated respiratory disease (HARD) in SPF cats 18 months after *Dirofilaria immitis* infection. *Parasites & vectors*, 10 (2): 226–235. DOI 10.1186/s13071-017-2425-9.

Dillon AR, Tillson DM, Wooldridge A, Cattley R, Brawner B, Cole R, Welles B, Christopherson PW, Lee-Fowler T, Borderlon S, Barney S, Wells SZ, Diffie EB, Schachner ER. 2014. Effects of intravenous and subcutaneous heartworm homogenate from doxycycline-treated and untreated donor dogs on bronchial reactivity and lung in cats. *Veterinary parasitology*, 206 (1-2): 14–23. DOI 10.1016/j.vetpar.2014.09.021.

Dillon AR, Tillson DM, Wooldridge A, Cattley R, Hathcock J, Brawner WR, Cole R, Welles B, Christopherson PW, Lee-Fowler T, Bordelon S, Barney S, Sermersheim M, Garbarino R, Wells SZ, Diffie EB, Schachner ER. 2014. Effect of pre-cardiac and adult stages of *Dirofilaria immitis* in pulmonary disease of cats: CBC, bronchial lavage cytology, serology, radiographs, CT images, bronchial reactivity, and histopathology. *Veterinary parasitology*, 206 (1-2): 24–37. DOI 10.1016/j.vetpar.2014.09.007.

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*. *Veterinary parasitology*, 158 (3): 171–176. DOI 10.1016/j.vetpar.2008.09.004.

Dillon R. 1984. Feline *Dirofilariasis*. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 14 (6): 1185–1199. DOI 10.1016/S0195-5616(84)50153-3.

Dingman P, Levy JK, Kramer LH, Johnson CM, Lappin MR, Greiner EC, Courtney CH, Tucker SJ, Morchon R. 2010. Association of *Wolbachia* with heartworm disease in cats and dogs. *Veterinary parasitology*, 170 (1-2): 50–60. DOI 10.1016/j.vetpar.2010.01.037.

Diosdado A, Gómez PJ, Morchón R, Simón F, González-Miguel J. 2017. Interaction between *Wolbachia* and the fibrinolytic system as a possible pathological mechanism in cardiopulmonary *dirofilariosis*. *Veterinary parasitology*, 247: 64–69. DOI 10.1016/j.vetpar.2017.10.001.

Diosdado A, Simón F, Morchón R, González-Miguel J. 2020. *Dirofilaria immitis* possesses molecules with anticoagulant properties in its excretory/secretory antigens. *Parasitology*, 147 (5): 559–565. DOI 10.1017/S0031182020000104.

Dissanaike AS, Abeyewickreme W, Wijesundera MD, Weerasooriya MV, Ismail MM. 1997. Human *dirofilariosis* caused by *Dirofilaria (Nochtiella) repens* in Sri Lanka. *Parassitologia*, 39 (4): 375–382.

Eira C, Vingada J, Torres J, Miquel J. 2006. The helminth community of the red fox, *Vulpes vulpes*, in Dunas de Mira (Portugal) and its effect on host condition. *Wildlife Biology in Practice*, 2: 26–36. DOI 10.2461/wbp.2006.2.5.

European Medicines Agency. 2009. Advocate (Imidacloprid/Moxidectin). Übersicht über Advocate und Gründe für die Zulassung in der EU, 3.

European Scientific Counsel Companion Animal Parasites. 2019. Control of Vector-Borne Diseases in Dogs and Cats. Guideline 5. Dritte Aufl., 42.

European Scientific Counsel Companion Animal Parasites. 2020. Worm Control in Dogs and Cats. Guideline 1. Sechste Aufl., 42.

Favole P, Cauduro A, Opreni M, Zanzani S, Albonico F, Manfredi M, Cantile C, Lorenzo V. 2013. Epidural dirofilariosis in a paraparetic cat: case report of *Dirofilaria immitis* infection. *Journal of feline medicine and surgery*, 15 (12): 1160–1164. DOI 10.1177/1098612X13492740.

Ferraguti M, La Martínez-de Puente J, Roiz D, Ruiz S, Soriguer R, Figuerola J. 2016. Effects of landscape anthropization on mosquito community composition and abundance. *Scientific reports*, 6. DOI 10.1038/srep29002.

Ferreira CAC, Pinho Mixão V de, Novo MTLM, Calado MMP, Gonçalves LAP, Belo SMD, Almeida APG de. 2015. First molecular identification of mosquito vectors of *Dirofilaria immitis* in continental Portugal. *Parasites & vectors*, 8. DOI 10.1186/s13071-015-0760-2.

Fiocchi A, Gustinelli A, Gelmini L, Rugna G, Renzi M, Fontana MC, Poglayen G. 2016. Helminth parasites of the red fox *Vulpes vulpes* (L., 1758) and the wolf *Canis lupus italicus* Altobello, 1921 in Emilia-Romagna, Italy. *Italian Journal of Zoology*, 83 (4): 503–513. DOI 10.1080/11250003.2016.1249966.

Foil L, Orihel TC. 1975. *Dirofilaria immitis* (Leidy, 1856) in the Beaver, *Castor canadensis*. *The Journal of parasitology*, 61 (3): 433.

Forrester DJ. 1992. Florida Panthers and bobcats. In: Forrester DJ, Hrsg. *Diseases of Wild Mammals in Florida*. Florida, Gainesville: University Press of Florida, 174–203.

Fortin JF, Slocombe J. 1981. Temperature requirements for the development of *Dirofilaria immitis* in *Aedes triseriatus* and *Ae. vexans*. *MOSQUITO NEWS*, 41 (4): 625–633.

Fossum TW. 2009. *Chirurgie der Kleintiere*. Zweite Aufl. München: Elsevier GmbH.

García-Guasch L, Caro-Vadillo A, Manubens-Grau J, Carretón E, Morchón R, Simón F, Kramer LH, Montoya-Alonso JA. 2013. Is Wolbachia participating in the bronchial reactivity of cats with heartworm associated respiratory disease? *Veterinary parasitology*, 196 (1-2): 130–135.

Gates MC, Nolan TJ. 2010. Factors influencing heartworm, flea, and tick preventative use in patients presenting to a veterinary teaching hospital. *Preventive veterinary medicine*, 93 (2-3): 193–200. DOI 10.1016/j.prevetmed.2009.10.012.

Genchi C, Cody R, Pengo G, Büscher G, Cavalleri D, Bucci V, Junquera P. 2004. Efficacy of a single milbemycin oxime administration in combination with praziquantel against experimentally induced heartworm (*Dirofilaria immitis*) infection in cats. *Veterinary parasitology*, 122 (4): 287–292. DOI 10.1016/j.vetpar.2004.04.011.

Genchi C, Kramer LH. 2020. The prevalence of *Dirofilaria immitis* and *D. repens* in the Old World. *Veterinary parasitology*, 280. DOI 10.1016/j.vetpar.2019.108995.

Genchi C, Mortarino M, Rinaldi L, Cringoli G, Traldi G, Genchi M. 2011. Changing climate and changing vector-borne disease distribution: the example of *Dirofilaria* in Europe. *Veterinary parasitology*, 176 (4): 295–299. DOI 10.1016/j.vetpar.2011.01.012.

Genchi C, Rinaldi L, Mortarino M, Genchi M, Cringoli G. 2009. Climate and *Dirofilaria* infection in Europe. *Veterinary parasitology*, 163 (4): 286–292. DOI 10.1016/j.vetpar.2009.03.026.

- Genchi C, Venco L, Ferrari N, Mortarino M, Genchi M. 2008. Feline heartworm (*Dirofilaria immitis*) infection: a statistical elaboration of the duration of the infection and life expectancy in asymptomatic cats. *Veterinary parasitology*, 158 (3): 177–182. DOI 10.1016/j.vetpar.2008.09.005.
- Genchi M, Rinaldi L, Venco L, Cringoli G, Vismarra A, Kramer L. 2019. *Dirofilaria immitis* and *D. repens* in dog and cat: A questionnaire study in Italy. *Veterinary parasitology*, 267: 26–31. DOI 10.1016/j.vetpar.2019.01.014.
- Gomes B, Sousa CA, Vicente JL, Pinho L, Calderón I, Arez E, Almeida AP, Donnelly MJ, Pinto J. 2013. Feeding patterns of molestus and pipiens forms of *Culex pipiens* (Diptera: Culicidae) in a region of high hybridization. *Parasites & vectors*, 6. DOI 10.1186/1756-3305-6-93.
- González-Miguel J, Morchón R, Carretón E, Montoya-Alonso JA, Simón F. 2013. Surface associated antigens of *Dirofilaria immitis* adult worms activate the host fibrinolytic system. *Veterinary parasitology*, 196 (1-2): 235–240. DOI 10.1016/j.vetpar.2013.01.028.
- González-Miguel J, Morchón R, Carretón E, Montoya-Alonso JA, Simón F. 2015. Can the activation of plasminogen/plasmin system of the host by metabolic products of *Dirofilaria immitis* participate in heartworm disease endarteritis? *Parasites & vectors*, 8 (1). DOI 10.1186/s13071-015-0799-0.
- González-Miguel J, Morchón R, Mellado I, Carretón E, Montoya-Alonso JA, Simón F. 2012. Excretory/secretory antigens from *Dirofilaria immitis* adult worms interact with the host fibrinolytic system involving the vascular endothelium. *Molecular and biochemical parasitology*, 181 (2): 134–140. DOI 10.1016/j.molbiopara.2011.10.010.
- González-Miguel J, Morchón R, Siles-Lucas M, Oleaga A, Simón F. 2010. Identification of *Dirofilaria immitis* immunoreactive proteins recognized by sera from infected cats using two-dimensional electrophoresis and mass spectrometry. *Molecular and biochemical parasitology*, 174 (1): 78–82. DOI 10.1016/j.molbiopara.2010.06.013.
- González-Miguel J, Morchón R, Siles-Lucas M, Oleaga A, Simón F. 2015. Surface-displayed glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase and galectin from *Dirofilaria immitis* enhance the activation of the fibrinolytic system of the host. *Acta tropica*, 145: 8–16. DOI 10.1016/j.actatropica.2015.01.010.
- Gortázar C, Villafuerte R, Lucientes J, Fernández-de-Luco D. 1998. Habitat related differences in helminth parasites of red foxes in the Ebro valley. *Veterinary parasitology*, 80 (1): 75–81. DOI 10.1016/S0304-4017(98)00192-7.
- Hamann KJ, Barker RL, Ten RM, Gleich GJ. 1991. The molecular biology of eosinophil granule proteins. *International archives of allergy and applied immunology*, 94 (1-4): 202–209. DOI 10.1159/000235362.
- Hawking F. 1956. The periodicity of microfilariae IV. Stimuli affecting the migration of the microfilariae of *Dirofilaria aethiops*, *D. immitis*, *D. repens*, *Dipetalonema blanci* and *Litomosoides carinii*. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 50 (4): 397–417. DOI 10.1016/0035-9203(56)90048-7.

- Hayasaki M, Okajima J, Song KH, Shiramizu K. 2003. Diurnal variation in microfilaremia in a cat experimentally infected with larvae of *Dirofilaria immitis*. *Veterinary parasitology*, 111 (2-3): 267–271. DOI 10.1016/S0304-4017(02)00356-4.
- Hays KM, Rodriguez JY, Little SE, Litster AL, Mwacalimba KK, Sundstrom KD, Amodie DM, Serrano MA, Guerios SD, Lane JN, Levy JK. 2020. Heartworm prevalence in dogs versus cats: Multiple diagnostic modalities provide new insights. *Veterinary Parasitology*: X, 4. DOI 10.1016/j.vpoa.2020.100027.
- Heidari Z, Kia EB, Arzamani K, Sharifdini M, Mobedi I, Zarei Z, Kamranrashani B. 2015. Morphological and molecular identification of *Dirofilaria immitis* from Jackal (*Canis aureus*) in North Khorasan, northeast Iran. *Journal of Vector Borne Diseases*, 52: 329–333.
- Hernández-Camacho N, Jorge Cantó-Alarcón G, Jones RW, Zamora-Ledesma S, Marisol Ruiz-Botello J, Camacho-Macías B. 2015. Presencia de filarias de *Dirofilaria immitis* (Spirurida: Onchocercidae) en zorra gris (*Urocyon cinereoargenteus*) en México. *Revista Mexicana de Biodiversidad*, 86 (1): 252–254. DOI 10.7550/rmb.45845.
- Hernández-Camacho N, Pineda-López RF, Jesús Guerrero-Carrillo M de, Cantó-Alarcón GJ, Jones RW, Moreno-Pérez MA, Mosqueda-Gualito JJ, Zamora-Ledesma S, Camacho-Macías B. 2016. Gray fox (*Urocyon cinereoargenteus*) parasite diversity in central Mexico. *International journal for parasitology. Parasites and wildlife*, 5 (2): 207–210. DOI 10.1016/j.ijp-paw.2016.06.003.
- Hertig M, Wolbach SB. 1924. Studies on Rickettsia-Like Micro-Organisms in Insects. *Journal of Medical Research*, 44 (3): 329–374.
- Hodžić A, Alić A, Klebić I, Kadrić M, Brianti E, Duscher GG. 2016. Red fox (*Vulpes vulpes*) as a potential reservoir host of cardiorespiratory parasites in Bosnia and Herzegovina. *Veterinary parasitology*, 223: 63–70. DOI 10.1016/j.vetpar.2016.04.016.
- Hou H, Cao L, Ren W, Wang D, Ding H, You J, Yao X, Dong H, Guo Y, Yuan S, Zhang X, Gong P. 2017. Seroprevalence of *Dirofilaria immitis* in Cats from Liaoning Province, Northeastern China. *The Korean journal of parasitology*, 55 (6): 673–677. DOI 10.3347/kjp.2017.55.6.673.
- Iizuka T, Hoshi K, Ishida Z, Sakata I. 2009. Right Atriotomy Using Total Venous Inflow Occlusion for Removal of Heartworms in a Cat. *Journal of Veterinary Medical Science*, 41 (4): 489–491.
- Ionică AM, Matei IA, D'Amico G, Ababii J, Daskalaki AA, Sándor AD, Enache DV, Gherman CM, Mihalca AD. 2017. Filarioid infections in wild carnivores: a multispecies survey in Romania. *Parasites & vectors*, 10 (1). DOI 10.1186/s13071-017-2269-3.
- Ionică AM, Matei IA, D'Amico G, Bel LV, Dumitrache MO, Modrý D, Mihalca AD. 2017. *Dirofilaria immitis* and *D. repens* show circadian co-periodicity in naturally co-infected dogs. *Parasites & vectors*, 10 (1): 116. DOI 10.1186/s13071-017-2055-2.
- Ionică AM, Matei IA, D'Amico G, Daskalaki AA, Juránková J, Ionescu DT, Mihalca AD, Modrý D, Gherman CM. 2016. Role of golden jackals (*Canis aureus*) as natural reservoirs of *Dirofilaria* spp. in Romania. *Parasites & vectors*, 9. DOI 10.1186/s13071-016-1524-3.

- Ionică AM, Zittra C, Wimmer V, Leitner N, Votýpka J, Modrý D, Mihalca AD, Fuehrer H-P. 2017. Mosquitoes in the Danube Delta: searching for vectors of filarioid helminths and avian malaria. *Parasites & vectors*, 10 (1). DOI 10.1186/s13071-017-2264-8.
- Jara RF, Wydeven AP, Samuel MD. 2016. Gray Wolf Exposure to Emerging Vector-Borne Diseases in Wisconsin with Comparison to Domestic Dogs and Humans. *PloS one*, 11 (11). DOI 10.1371/journal.pone.0165836.
- Jenni SD, Vogt P, Jenni R, Glaus TM. 2007. Dissection of a Patent Ductus Arteriosus with Right Heart Failure in an Adult Dog. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21 (3): 526–530. DOI 10.1111/j.1939-1676.2007.tb03001.x.
- Kartman L. 1954. Suggestions concerning an index of experimental filaria infection in mosquitoes. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 3 (2): 329–337. DOI 10.4269/ajtmh.1954.3.329.
- Kemenesi G, Kurucz K, Kepner A, Dallos B, Oldal M, Herczeg R, Vajdovics P, Bányai K, Jakab F. 2015. Circulation of *Dirofilaria repens*, *Setaria tundra*, and *Onchocercidae* species in Hungary during the period 2011-2013. *Veterinary parasitology*, 214 (1-2): 108–113. DOI 10.1016/j.vetpar.2015.09.010.
- Kido N, Wada Y, Takahashi M, Kamegaya C, Omiya T, Yamamoto Y. 2011. Prevalence of *Dirofilaria immitis* infection in living raccoon dogs assessed by hematological examination. *The Journal of veterinary medical science*, 73 (6): 845–847. DOI 10.1292/jvms.10-0512.
- Kirkova Z, Raychev E, Georgieva D. Studies on Feeding Habits and parasitological status of red fox, golden jackal, wild cat and stone marten in Sredna Gora, Bulgaria. *J. Life Sci.*, 5: 264–270.
- Kotwa JD, Jardine CM, Berke O, Pearl DL, Mercer NJ, Peregrine AS. 2019. Prevalence and distribution of *Dirofilaria immitis* infection in wild canids in southern Ontario. *Veterinary parasitology, regional studies and reports*, 18. DOI 10.1016/j.vprsr.2019.100349.
- Kraemer MUG, Reiner RC, Brady OJ, Messina JP, Gilbert M, Pigott DM, Yi D, Johnson K, Earl L, Marczak LB, Shirude S, Davis Weaver N, Bisanzio D, Perkins TA, Lai S, Lu X, Jones P, Coelho GE, Carvalho RG, Van Bortel W, Marsboom C, Hendrickx G, Schaffner F, Moore CG, Nax HH, Bengtsson L, Wetter E, Tatem AJ, Brownstein JS, Smith DL, Lambrechts L, Cauchemez S, Linard C, Faria NR, Pybus OG, Scott TW, Liu Q, Yu H, Wint GRW, Hay SI, Golding N. 2019. Past and future spread of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*. *Nature microbiology*, 4 (5): 854–863. DOI 10.1038/s41564-019-0376-y.
- Kramer L, Genchi C. 2002. Feline heartworm infection: serological survey of asymptomatic cats living in northern Italy. *Veterinary parasitology*, 104 (1): 43–50. DOI 10.1016/S0304-4017(01)00602-1.
- Kramer L, Genchi C. 2014. Where are we with Wolbachia and doxycycline: An in-depth review of the current state of our knowledge. *Veterinary parasitology*, 206 (1-2): 1–4.
- Kravchenko V, Itin G, Kartashev V, Ermakov A, Kartashov S, Diosdado A, González-Miguel J, Simón F. 2016. *Dirofilaria immitis* and *D. repens* in sylvatic reservoirs of Krasnodar Krai (Russian Federation). *Veterinary parasitology, regional studies and reports*, 6: 35–38. DOI 10.1016/j.vprsr.2016.08.004.

- Kronefeld M, Helge Kampen, Reinhold Sassnau, Doreen Werner. 2014. Molecular detection of *Dirofilaria immitis*, *Dirofilaria repens* and *Setaria tundra* in mosquitos from Germany. *Parasites & vectors*, 7.
- Kuntz CA, Smith-Carr S, Huber M, Weigand C, Hankes GH. 1996. Use of a modified surgical approach to the right atrium for retrieval of heartworms in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 208 (5): 692–694.
- Kurucz K, Kepner A, Krtinic B, Zana B, Földes F, Bányai K, Oldal M, Jakab F, Kemenesi G. 2016. First molecular identification of *Dirofilaria* spp. (Onchocercidae) in mosquitoes from Serbia. *Parasitology research*, 115 (8): 3257–3260. DOI 10.1007/s00436-016-5126-y.
- Labarthe N, Guerrero J. 2005. Epidemiology of heartworm: what is happening in South America and Mexico? *Veterinary parasitology*, 133 (2-3): 149–156. DOI 10.1016/j.vetpar.2005.04.006.
- Labarthe N, Serrão ML, Melo YF, Oliveira SJ de, Lourenço-de-Oliveira R. 1998a. Mosquito frequency and feeding habits in an enzootic canine dirofilariasis area in Niterói, state of Rio de Janeiro, Brazil. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 93 (2): 145–154. DOI 10.1590/s0074-02761998000200002.
- Labarthe N, Serrão ML, Melo YF, Oliveira SJ de, Lourenço-de-Oliveira R. 1998b. Potential vectors of *Dirofilaria immitis* (Leidy, 1856) in Itacoatiara, oceanic region of Niterói municipality, state of Rio de Janeiro, Brazil. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 93 (4): 425–432. DOI 10.1590/s0074-02761998000400001.
- Lai C-H, Tung K-C, Ooi H-K, Wang J-S. 2000. Competence of *Aedes albopictus* and *Culex quinquefasciatus* as vector of *Dirofilaria immitis* after blood meal with different microfilarial density. *Veterinary parasitology*, 90 (3): 231–237. DOI 10.1016/S0304-4017(00)00242-9.
- Landmann F, Voronin D, Sullivan W, Taylor MJ. 2011. Anti-filarial activity of antibiotic therapy is due to extensive apoptosis after Wolbachia depletion from filarial nematodes. *PLoS pathogens*, 7 (11). DOI 10.1371/journal.ppat.1002351.
- Latrofa MS, Montarsi F, Ciocchetta S, Annoscia G, Dantas-Torres F, Ravagnan S, Capelli G, Otranto D. 2012. Molecular xenomonitoring of *Dirofilaria immitis* and *Dirofilaria repens* in mosquitoes from north-eastern Italy by real-time PCR coupled with melting curve analysis. *Parasites & vectors*, 5. DOI 10.1186/1756-3305-5-76.
- Law RHP, Abu-Ssaydeh D, Whisstock JC. 2013. New insights into the structure and function of the plasminogen/plasmin system. *Current opinion in structural biology*, 23 (6): 836–841. DOI 10.1016/j.sbi.2013.10.006.
- Lebl K, Zित्रa C, Silbermayr K, Oberwaller A, Berer D, Brugger K, Walter M, Pinior B, Fuehrer H-P, Rubel F. 2015. Mosquitos (Diptera: Culicidae) and their relevance as disease vectors in the city of Vienna, Austria. *Parasitology research*, 114 (2): 707–713.
- Ledesma N, Harrington L. 2011. Mosquito vectors of dog heartworm in the United States: vector status and factors influencing transmission efficiency. *Topics in companion animal medicine*, 26 (4): 178–185. DOI 10.1053/j.tcam.2011.09.005.

- Lee ACY, Atkins CE. 2010. Understanding feline heartworm infection: disease, diagnosis, and treatment. *Topics in companion animal medicine*, 25 (4): 224–230. DOI 10.1053/j.tcam.2010.09.003.
- Lee-Fowler TM, Cole RC, Dillon AR, Graham S, Tillson DM, Barney S. 2018. High-resolution CT evaluation of bronchial lumen to vertebral body, pulmonary artery to vertebral body and bronchial lumen to pulmonary artery ratios in *Dirofilaria immitis*-infected cats with and without selamectin administration. *Journal of feline medicine and surgery*, 20 (10): 928–933. DOI 10.1177/1098612X17734999.
- Lees GE, Brown SA, Elliott J, Grauer GF, Vaden SL. 2005. Assessment and Management of Proteinuria in Dogs and Cats: 2004 ACVIM Forum Consensus Statement (Small Animal). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19 (3): 377–385. DOI 10.1111/j.1939-1676.2005.tb02713.x.
- Levy JK, Snyder PS, Taveres LM, Hooks JL, Pegelow MJ, Slater MR, Hughes KL, Salute ME. 2003. Prevalence and Risk Factors for Heartworm Infection in Cats From Northern Florida. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 39 (6): 533–537.
- Litster A, Atkins C, Atwell R. 2008. Acute death in heartworm-infected cats: unraveling the puzzle. *Veterinary parasitology*, 158 (3): 196–203. DOI 10.1016/j.vetpar.2008.09.007.
- Litster A, Atwell R. 2006. Physiological and haematological findings and clinical observations in a model of acute systemic anaphylaxis in *Dirofilaria immitis*-sensitised cats. *Australian veterinary journal*, 84 (5): 151–157. DOI 10.1111/j.1751-0813.2006.tb12768.x.
- Litster AL, Atwell RB. 2008. Feline heartworm disease: a clinical review. *Journal of feline medicine and surgery*, 10 (2): 137–144. DOI 10.1016/j.jfms.2007.09.007.
- Little S, Saleh M, Wohltjen M, Nagamori Y. 2018. Prime detection of *Dirofilaria immitis*: understanding the influence of blocked antigen on heartworm test performance. *Parasites & vectors*, 11 (1): 186. DOI 10.1186/s13071-018-2736-5.
- Magi M, Calderini P, Gabrielli S, Dell'Omodarme M, Macchioni F, Prati MC, Cancrini G. 2008. *Vulpes vulpes*: a possible wild reservoir for zoonotic filariae. *Vector borne and zoonotic diseases (Larchmont, N.Y.)*, 8 (2): 249–252. DOI 10.1089/vbz.2007.0207.
- Magi M, Guardone L, Prati MC, Mignone W, Macchioni F. 2015. Extraintestinal nematodes of the red fox *Vulpes vulpes* in north-west Italy. *Journal of helminthology*, 89 (4): 506–511. DOI 10.1017/S0022149X1400025X.
- Magi M, Macchioni F, Dell'Omodarme M, Prati MC, Calderini P, Gabrielli S, Iori A, Cancrini G. 2009. Endoparasites of Red Fox (*Vulpes vulpes*) in Central Italy. *Journal of Wildlife Disease*, 45 (3): 881–885.
- Magnis J, Lorentz S, Guardone L, Grimm F, Magi M, Naucke TJ, Deplazes P. 2013. Morphometric analyses of canine blood microfilariae isolated by the Knott's test enables *Dirofilaria immitis* and *D. repens* species-specific and *Acanthocheilonema* (syn. *Dipetalonema*) genus-specific diagnosis. *Parasites & vectors*, 6: 48. DOI 10.1186/1756-3305-6-48.
- Maia FCL, McCall JW, Silva VA, Peixoto CA, Supakorndej P, Supakorndej N, Alves LC. 2011. Structural and ultrastructural changes in the lungs of cats *Felis catus* (Linnaeus, 1758)

- experimentally infected with *D. immitis* (Leidy, 1856). *Veterinary parasitology*, 176 (4): 304–312. DOI 10.1016/j.vetpar.2011.01.014.
- Mancebo OA, Russo AM, Bulman GM, Carabajal LL, Mancebo V de. 1992. *Dirofilaria immitis*: Características, prevalencia y diagnóstico de la dirofilariasis en la población canina en áreas urbanas, suburbanas y rurales de la Prov. de Formosa (Argentina) y descripción de la enfermedad en el coatí común (*Nasua solitaria*). *Pet's*, 8: 95–117.
- Manzocchi S, Lendner M, Piseddu E, Sebastiani V, Morabito S, Dausgschies A, Pantchev N. 2017. Nodular presentation of *Dirofilaria repens* infection in a cat mimicking a fibrosarcoma. *Veterinary clinical pathology*, 46 (1): 158–163. DOI 10.1111/vcp.12433.
- Marconcini A, Magi M, Macchioni G, Sasseti M. 1996. Filariasis in foxes in Italy. *Veterinary research communications*, 20 (4): 316–319. DOI 10.1007/BF00366537.
- Markovic LE, Kellihan HB, Roldán-Alzate A, Drees R, Bjorling DE, Francois CJ. 2014. Advanced multimodality imaging of an anomalous vessel between the ascending aorta and main pulmonary artery in a dog. *Journal of veterinary cardiology : the official journal of the European Society of Veterinary Cardiology*, 16 (1): 59–65. DOI 10.1016/j.jvc.2013.12.002.
- Mátola YG. 1991. Periodicity of *Dirofilaria immitis* microfilariae in a dog from Muheza district, Tanzania. *Journal of helminthology*, 65 (1): 76–78.
- Mazurkevich A, Vasylyk N, Avramenko T, Velichko S, Tarello W, Varodi E. 2004. Adult *Dirofilaria repens* nematodes in a cat from Kiev, Ukraine. *The Veterinary record*, 155 (20): 638–639. DOI 10.1136/vr.155.20.638.
- Mazzariol S, Cassini R, Voltan L, Aresu L, Di Frangipane Regalbono A. 2010. Heartworm (*Dirofilaria immitis*) infection in a leopard (*Panthera pardus pardus*) housed in a zoological park in north-eastern Italy. *Parasites & vectors*, 3 (1). DOI 10.1186/1756-3305-3-25.
- McCall JW. 2005. The safety-net story about macrocyclic lactone heartworm preventives: a review, an update, and recommendations. *Veterinary parasitology*, 133 (2-3): 197–206. DOI 10.1016/j.vetpar.2005.04.005.
- McCall JW, Dzimianski MT, McTier TL, Jernigan AD, Jun JJ, Mansour AE, Supakorndej P, Plue RE, Clark JN, Wallace, Dennis H., Lewis RE. 1992. Biology of experimental heartworm infections in cats. In: Soll MD, Hrsg. *Proceedings of the Heartworm Symposium '92*. Batavia, Illinois: AMERICAN HEARTWORM SOCIETY, 71–79.
- McCall JW, Genchi C, Kramer LH, Guerrero J, Venco L. 2008. Heartworm Disease in Animals and Humans. In: D. Rollinson SH, Hrsg. *Advances in Parasitology*. : 193–285.
- McKay T, Bianco T, Rhodes L, Barnett S. 2013. Prevalence of *Dirofilaria immitis* (Nematoda: Filarioidea) in mosquitoes from northeast Arkansas, the United States. *Journal of medical entomology*, 50 (4): 871–878. DOI 10.1603/me12197.
- McTier TL, Pullins A, Chapin S, Rugg J, Reitzenstein M von, McCall JW, King VL, Vatta AF. 2019. The efficacy of a novel topical formulation of selamectin plus sarolaner (Revolution® Plus/Stronghold® Plus) in preventing the development of *Dirofilaria immitis* in cats. *Veterinary parasitology*, 270: 56–62. DOI 10.1016/j.vetpar.2018.10.010.
- McTier TL, Shanks DJ, Watson P, McCall JW, Genchi C, Six RH, Thomas CA, Dickin SK, Pengo G, Rowan TG, Jernigan AD. 2000. Prevention of experimentally induced heartworm

- (*Dirofilaria immitis*) infections in dogs and cats with a single topical application of selamectin. *Veterinary parasitology*, 91 (3-4): 259–268.
- Medlock JM, Barrass I, Kerrod E, Taylor MA, Leach S. 2007. Analysis of climatic predictions for extrinsic incubation of *Dirofilaria* in the United Kingdom. *Vector borne and zoonotic diseases* (Larchmont, N.Y.), 7 (1): 4–14. DOI 10.1089/vbz.2006.0564.
- Medway W, Wieland TC. 1975. *Dirofilaria immitis* infection in a harbor seal. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 167 (7): 549–550.
- Miller DL, Schrecengost J, Merrill A, Kilgo J, Ray HS, Miller KV, Baldwin CA. 2009. Hematology, parasitology, and serology of free-ranging coyotes (*Canis latrans*) from South Carolina. *Journal of wildlife diseases*, 45 (3): 863–869. DOI 10.7589/0090-3558-45.3.863.
- Miterpáková M, Hurníková Z, Zalešný G, Chovancová B. 2013. Molecular evidence for the presence of *Dirofilaria repens* in beech marten (*Martes foina*) from Slovakia. *Veterinary parasitology*, 196 (3-4): 544–546. DOI 10.1016/j.vetpar.2013.02.028.
- Miterpáková M, Iglódyová A, Čabanová V, Stloukal E, Miklisová D. 2016. Canine dirofilariosis endemic in Central Europe-10 years of epidemiological study in Slovakia. *Parasitology research*, 115 (6): 2389–2395. DOI 10.1007/s00436-016-4989-2.
- Möhlmann TWR, Wennergren U, Tälle M, Favia G, Damiani C, Bracchetti L, Koenraadt CJM. 2017. Community analysis of the abundance and diversity of mosquito species (Diptera: Culicidae) in three European countries at different latitudes. *Parasites & vectors*, 10 (1). DOI 10.1186/s13071-017-2481-1.
- Molnár V, Pazár P, Rigó D, Máthé D, Fok E, Glávits R, Vajdovich P, Jacsó O, Balogh L, Sós E. 2010. Autochthonous *Dirofilaria immitis* infection in a ferret with aberrant larval migration in Europe. *The Journal of small animal practice*, 51 (7): 393–396. DOI 10.1111/j.1748-5827.2010.00950.x.
- Montoya-Alonso JA, Carretón E, Morchón R, L. Silveira-Viera, Y. Falcón, F. Simón. 2016. The impact of the climate on the epidemiology of *Dirofilaria immitis* in the pet population of the Canary Islands. *Veterinary parasitology*, 216: 66–71.
- Morchón R, Bargues MD, Latorre JM, Melero-Alcíbar R, Pou-Barreto C, Mas-Coma S, Simón F. 2007. Haplotype H1 of *Culex pipiens* implicated as natural vector of *Dirofilaria immitis* in an endemic area of Western Spain. *Vector borne and zoonotic diseases* (Larchmont, N.Y.), 7 (4): 653–658. DOI 10.1089/vbz.2007.0124.
- Morchón R, Carretón E, González-Miguel J, Mellado-Hernández I. 2012. Heartworm Disease (*Dirofilaria immitis*) and Their Vectors in Europe - New Distribution Trends. *Frontiers in physiology*, 3. DOI 10.3389/fphys.2012.00196.
- Morchón R, Ferreira AC, Martín-Pacho JR, Montoya-Alonso JA, Mortarino M, Genchi C, Simón F. 2004. Specific IgG antibody response against antigens of *Dirofilaria immitis* and its *Wolbachia* endosymbiont bacterium in cats with natural and experimental infections. *Veterinary parasitology*, 125 (3-4): 313–321. DOI 10.1016/j.vetpar.2004.08.003.
- Morchón R, González-Miguel J, Mellado I, Velasco S, Rodríguez-Barbero A, Simón F. 2010. Adult *Dirofilaria immitis* excretory/secretory antigens upregulate the production of prostaglan-

- din E2 and downregulate monocyte transmigration in an "in vitro" model of vascular endothelial cell cultures. *Veterinary parasitology*, 170 (3-4): 331–335. DOI 10.1016/j.vetpar.2010.02.034.
- Morchón R, Roca F, López-Belmonte J, Genchi M, Venco L, Rodríguez-Barbero A, Simón F. 2007. Changes in the levels of eicosanoids in cats naturally and experimentally infected with *Dirofilaria immitis*. *Veterinary parasitology*, 147 (3-4): 271–275. DOI 10.1016/j.vetpar.2007.04.010.
- Morchón R, Rodríguez-Barbero A, Velasco S, López-Belmonte J, Simón F. 2008. Vascular endothelial cell activation by adult *Dirofilaria immitis* antigens. *Parasitology International*, 57 (4): 441–446. DOI 10.1016/j.parint.2008.05.004.
- Moroni B, Rossi L, Meneguz PG, Orusa R, Zoppi S, Robetto S, Marucco F, Tizzani P. 2020. *Dirofilaria immitis* in wolves recolonizing northern Italy: are wolves competent hosts? *Parasites & vectors*, 13 (1). DOI 10.1186/s13071-020-04353-2.
- Myers BJ, Kuntz RE, Wells W. 1962. Helminth parasites of reptiles, birds, and mammals in Egypt VII. Check list of the nematodes collected from 1948–1955. *Canadian Journal of Zoology*, 40: 531–538.
- Nakagaki K, Suzuki T, Hayama SI, Kanda E. 2000. Prevalence of dirofilarial infection in raccoon dogs in Japan. *Parasitology International*, 49 (3): 253–256. DOI 10.1016/S1383-5769(00)00049-0.
- Nakagaki K, Yoshida M, Nogami S. 2007. Experimental infection of *Dirofilaria immitis* in raccoon dogs. *The Journal of parasitology*, 93 (2): 432–434. DOI 10.1645/GE-1042R.1.
- Natalini MB, Notarnicola J, Sanchez Gavier F, Kowalewski MM. 2021. Helminth infracommunity in a maned wolf, *Chrysocyon brachyurus*, from the humid Chaco, Argentina. *Parasitology International*, 82. DOI 10.1016/j.parint.2021.102303.
- Nelson TA, Gregory DG, Laursen JR. 2003. Canine heartworms in coyotes in Illinois. *Journal of wildlife diseases*, 39 (3): 593–599. DOI 10.7589/0090-3558-39.3.593.
- Nogami S, Murasugi E, Shimazaki K, Maeda R, Harasawa R, Nakagaki K. 2000. Quantitative analysis of microfilarial periodicity of *Dirofilaria immitis* in cats. *Veterinary parasitology*, 92 (3): 227–232. DOI 10.1016/S0304-4017(00)00285-5.
- Oldach MS, Gunther-Harrington CT, Balsa IM, McLarty EM, Wakeman KA, Phillips KL, Honkavaara J, Visser LC, Stern JA. 2018. Aberrant migration and surgical removal of a heartworm (*Dirofilaria immitis*) from the femoral artery of a cat. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32 (2): 792–796. DOI 10.1111/jvim.15070.
- Otranto D, Cantacessi C, Dantas-Torres F, Brianti E, Pfeffer M, Genchi C, Guberti V, Capelli G, Deplazes P. 2015. The role of wild canids and felids in spreading parasites to dogs and cats in Europe. Part II: Helminths and arthropods. *Veterinary parasitology*, 213 (1-2): 24–37. DOI 10.1016/j.vetpar.2015.04.020.
- Otranto D, Dantas-Torres F, Brianti E, Traversa D, Petrić D, Genchi C, Capelli G. 2013. Vector-borne helminths of dogs and humans in Europe. *Parasites & vectors*, 6. DOI 10.1186/1756-3305-6-16.

- Otranto D, Deplazes P. 2019. Zoonotic nematodes of wild carnivores. *International journal for parasitology. Parasites and wildlife*, 9: 370–383. DOI 10.1016/j.ijppaw.2018.12.011.
- Otranto D, Iatta R, Baneth G, Cavalera MA, Bianco A, Parisi A, Dantas-Torres F, Colella V, McMillan-Cole AC, Chomel B. 2019. High prevalence of vector-borne pathogens in domestic and wild carnivores in Iraq. *Acta tropica*, 197. DOI 10.1016/j.actatropica.2019.105058.
- Panayotova-Pencheva M, Mirchev R, Trifonova A. 2016. *Dirofilaria immitis* infection in carnivores from Bulgaria: 2012–2013 update. *Bulgarian Journal of Veterinary Medicine*, 19 (2): 153–162. DOI 10.15547/bjvm.918.
- Paras KL, Little SE, Reichard MV, Reiskind MH. 2012. Detection of *Dirofilaria immitis* and *Ehrlichia* species in coyotes (*Canis latrans*), from rural Oklahoma and Texas. *Vector borne and zoonotic diseases (Larchmont, N.Y.)*, 12 (7): 619–621. DOI 10.1089/vbz.2011.0815.
- Pascucci I, Fico R, D'Angelo AR, Serini S, Cammà C. 2007. Prima segnalazione in Italia di filariosi cardiopolmonare nel lupo (*Canis lupus*). *Veterinaria Italiana*, 43: 843–850.
- Paul-Murphy J, Work T, Hunter D, McFie E, Fjelline D. 1994. Serologic survey and serum biochemical reference ranges of the free-ranging Mountain Lion (*Felis concolor*) in California. *Journal of wildlife diseases*, 30 (2): 205–215.
- Pence DB, Tewes ME, Laack LL. 2003. Helminths of the ocelot from southern Texas. *Journal of wildlife diseases*, 39 (3): 683–689. DOI 10.7589/0090-3558-39.3.683.
- Penezić A, Selaković S, Pavlović I, Ćirović D. 2014. First findings and prevalence of adult heartworms (*Dirofilaria immitis*) in wild carnivores from Serbia. *Parasitology research*, 113 (9): 3281–3285. DOI 10.1007/s00436-014-3991-9.
- Pennisi MG, Tasker S, Hartmann K, Belák S, Addie D, Boucraut-Baralon C, Egberink H, Frymus T, Hofmann-Lehmann R, Hosie M, Lloret A, Marsilio F, Thiry E, Truyen U, Möstl K. 2020. Dirofilarioses in cats: European guidelines from the ABCD on prevention and management. *Journal of feline medicine and surgery*, 22 (5): 442–451. DOI 10.1177/1098612X20917601.
- Potkonjak A, Rojas A, Gutiérrez R, Nachum-Biala Y, Kleinerman G, Savić S, Polaček V, Pušić I, Harrus S, Baneth G. 2020. Molecular survey of *Dirofilaria* species in stray dogs, red foxes and golden jackals from Vojvodina, Serbia. *Comparative immunology, microbiology and infectious diseases*, 68. DOI 10.1016/j.cimid.2019.101409.
- Pozhivil AI, Sichkar VS, Vakarin AO, Kucherenko IA. 2002. *Dirofilaria repens* and haemobartonellosis in a diseased cats. *Scientific Bulletin of the National Agrarian University*, 55: 236–238.
- Prieto C, Venco L, Simón F, Genchi C. 1997. Feline heartworm (*Dirofilaria immitis*) infection: detection of specific IgG for the diagnosis of occult infections. *Veterinary parasitology*, 70 (4): 209–217.
- Prieto G, Ceciliani F, Venco L, Morchon R, Simón F. 2002. Feline dirofilariosis: antibody response to antigenic fractions containing specific 20 to 30 kDa polypeptides from the adult *Dirofilaria immitis* somatic antigen. *Veterinary parasitology*, 103 (4): 341–353.

- Prieto G, McCall JW, Venco L, Genchi M, Simón F, Genchi C. 2001. IgG response against infective larvae of *Dirofilaria immitis* in experimentally infected cats. *Veterinary Research*, 32 (1): 93–96.
- Pullins A, McTier TL, Mahabir S, DeRose G, Hedges L. 2020. The efficacy of a topical formulation of selamectin plus sarolaner in preventing the development of a macrocyclic lactone-resistant strain of *Dirofilaria immitis* in cats. *Veterinary parasitology*, 282. DOI 10.1016/j.vet-par.2020.109122.
- Rawlings CA, Farrell RL, Mahood RM. 1990. Morphologic Changes in the Lungs of Cats Experimentally Infected With *Dirofilaria immitis*. Response to Aspirin. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 4 (6): 292–300.
- Rhee JK, Yang SS, Kim HC. 1998. Periodicity exhibited by *Dirofilaria immitis* microfilariae identified in dogs of Korea. *The Korean journal of parasitology*, 36 (4): 235–239. DOI 10.3347/kjp.1998.36.4.235.
- Rishniw M. 2017. Feline asthma or feline heartworm disease: Does the diagnosis matter? *The Veterinary Journal*, 223: 71–72. DOI 10.1016/j.tvjl.2017.05.012.
- Roemer GW, Coonan TJ, Garcelon DK, Starbird CH, McCall JW. 2000. Spatial and temporal variation in the seroprevalence of canine heartworm antigen in the island fox. *Journal of wildlife diseases*, 36 (4): 723–728. DOI 10.7589/0090-3558-36.4.723.
- Rudolf I, Šebesta O, Mendel J, Betášová L, Bocková E, Jedličková P, Venclíková K, Blažejová H, Šikutová S, Hubálek Z. 2014. Zoonotic *Dirofilaria repens* (Nematoda: Filarioidea) in *Aedes vexans* mosquitoes, Czech Republic. *Parasitology research*, 113 (12): 4663–4667. DOI 10.1007/s00436-014-4191-3.
- Ruiz de Ybáñez MR, Martínez-Carrasco C, Martínez JJ, Ortiz JM, Attout T, Bain O. 2006. *Dirofilaria immitis* in an African lion (*Panthera leo*). *The Veterinary record*, 158 (7): 240–242. DOI 10.1136/vr.158.7.240.
- Sacks BN, Chomel BB, W. Kasten RW. 2004. Modeling the distribution and abundance of the non-native parasite, canine heartworm, in California coyotes. *Oikos*, 105 (2): 415–425. DOI 10.1111/j.0030-1299.2004.12749.x.
- Sadighian A. 1969. Helminth parasites of stray dogs and jackals in Shabsavar area, caspian region, Iran. *The Journal of parasitology*, 55 (2): 372–374.
- Sarasola P, Jernigan AD, Walker DK, Castledine J, Smith DG, Rowan TG. 2002. Pharmacokinetics of selamectin following intravenous, oral and topical administration in cats and dogs. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 25 (4): 265–272. DOI 10.1046/j.1365-2885.2002.00415.x.
- Sassnau R, Dauschies A, Lendner M, Genchi C. 2014. Climate suitability for the transmission of *Dirofilaria immitis* and *D. repens* in Germany. *Veterinary parasitology*, 205 (1-2): 239–245.
- Scansen BA, Simpson EM, López-Alvarez J, Thomas WP, Bright JM, Eason BD, Rush JE, Dukes-McEwan J, Green HW, Cunningham SM, Visser LC, Kent AM, Schober KE. 2015. Pulmonary artery dissection in eight dogs with patent ductus arteriosus. *Journal of veterinary*

- cardiology : the official journal of the European Society of Veterinary Cardiology, 17 (2): 107–119. DOI 10.1016/j.jvc.2014.12.001.
- Schafer M, Berry C. 1995. Cardiac and pulmonary artery mensuration in feline heartworm disease. *Vet Radiol Ultrasound*, 36: 499–505.
- Schneberger D, Aharonson-Raz K, Singh B. 2012. Pulmonary intravascular macrophages and lung health: what are we missing? *American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology*, 302 (6): L498-503. DOI 10.1152/ajplung.00322.2011.
- Schwan E, Miller DB, Kock D de, van Heerden A. 2000. *Dirofilaria repens* in a cat with acute liver failure. *Journal of the South African Veterinary Association*, 71 (3): 197–200.
- Scoles GA. 1998. Vectors of canine heartworm in the United States: a review of the literature including new data from Indiana, Florida and Louisiana. In: Seward RL, Hrsg. *Recent Advances in Heartworm Disease: Symposium '98*. : 21–36.
- Segovia JM, Torres J, Miquel J, Llana L, Feliu C. 2001. Helminths in the wolf, *Canis lupus*, from north-western Spain. *Journal of helminthology*, 75: 183–192.
- Shaikovich E, Bogacheva A, Ganushkina L. 2019. *Dirofilaria* and *Wolbachia* in mosquitoes (Diptera: Culicidae) in central European Russia and on the Black Sea coast. *Parasite (Paris, France)*, 26. DOI 10.1051/parasite/2019002.
- Shimalov VV, Pen'kevich VA. 2012. Helminth fauna of the wolf (*Canis lupus* Linnaeus, 1758) in Belorussian Polesie. *Parazitologiya*, 46 (2): 118–126.
- Silaghi C, Beck R, Capelli G, Montarsi F, Mathis A. 2017. Development of *Dirofilaria immitis* and *Dirofilaria repens* in *Aedes japonicus* and *Aedes geniculatus*. *Parasites & vectors*, 10 (1). DOI 10.1186/s13071-017-2015-x.
- Silbermayr K, Eigner B, Joachim A, Duscher G, Seidel B, Allerberger F, Indra A, Hufnagl P, Fuehrer H-P. 2014. Autochthonous *Dirofilaria repens* in Austria. *Parasites & vectors*, 7 (1). DOI 10.1186/1756-3305-7-226.
- Silvestre-Ferreira AC, Vieira L, Vilhena H, Cerón JJ, Tvarijonaviciute A, Montoya-Alonso JA, Carretón E, Pastor J. 2017. Serum acute phase proteins in *Dirofilaria immitis* and *Wolbachia* seropositive cats. *Journal of feline medicine and surgery*, 19 (6): 693–696. DOI 10.1177/1098612X15625435.
- Simmons JM. 1980. Occurrence of (*Dirofilaria immitis*) in Gray Fox (*Urocyon cinereoargenteus*) in Alabama and Georgia. *Journal of wildlife diseases*, 16 (225-228).
- Simón F, González-Miguel J, Diosdado A, Gómez PJ, Morchón R, Kartashev V. 2017. The Complexity of Zoonotic Filariasis Epistemic and Its Consequences: A Multidisciplinary View. *BioMed research international*, (2017). DOI 10.1155/2017/6436130.
- Simón F, Siles-Lucas M, Morchón R, González-Miguel J, Mellado I, Carretón E, Montoya-Alonso JA. 2012. Human and animal dirofilariasis: the emergence of a zoonotic mosaic. *Clinical microbiology reviews*, 25 (3): 507–544. DOI 10.1128/CMR.00012-12.
- Simón L, Afonin A, López-Díez LI, González-Miguel J, Morchón R, Carretón E, Montoya-Alonso JA, Kartashev V, Simón F. 2014. Geo-environmental model for the prediction of potential transmission risk of *Dirofilaria* in an area with dry climate and extensive irrigated

- crops. The case of Spain. *Veterinary parasitology*, 200 (3-4): 257–264. DOI 10.1016/j.vetpar.2013.12.027.
- Small MT, Atkins CE, Gordon SG, Birkenheuer AJ, Booth-Sayer MA, Keene BW, Fujii Y, Miller MW. 2008. Use of a nitinol gooseneck snare catheter for removal of adult *Dirofilaria immitis* in two cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 233 (9): 1441–1445.
- Smout FA, Skerratt LF, Butler JRA, Johnson CN, Congdon BC. 2016. Dingoes (*Canis dingo* Meyer, 1793) continue to be an important reservoir host of *Dirofilaria immitis* in low density housing areas in Australia. *Veterinary parasitology*, 215: 6–10. DOI 10.1016/j.vetpar.2015.10.020.
- Spassov N, Acosta-Pankov I. 2019. Dispersal history of the golden jackal (*Canis aureus moreoticus* Geoffroy, 1835) in Europe and possible causes of its recent population explosion. *Biodiversity data journal*, 7: e34825. DOI 10.3897/BDJ.7.e34825.
- Strauss JM, Sivanandam S. 1966. A double infection of filariasis in a black panther (*Panthera pardus*) from Pahang. *The Medical journal of Malaya*, 20 (4).
- Şuleşco T, Thien H von, Toderaş L, Toderaş I, Lühken R, Tannich E. 2016. Circulation of *Dirofilaria repens* and *Dirofilaria immitis* in Moldova. *Parasites & vectors*, 9 (1). DOI 10.1186/s13071-016-1916-4.
- Şuleşco T, Volkova T, Yashkova S, Tomazatos A, Thien H von, Lühken R, Tannich E. 2016. Detection of *Dirofilaria repens* and *Dirofilaria immitis* DNA in mosquitoes from Belarus. *Parasitology research*, 115 (9): 3535–3541. DOI 10.1007/s00436-016-5118-y.
- Swerczek TW, Nielsen SW, Helmboldt CF. 1970. Ascariasis causing pulmonary arterial hyperplasia in cats. *Research in veterinary science*, 11 (1): 103–104.
- Tarello W. 2002. Cutaneous lesions in dogs with *Dirofilaria (Nochtiella) repens* infestation and concurrent tick-borne transmitted diseases. *Veterinary Dermatology*, 13: 267–274.
- Tarello W. 2003. Retrospective study on the presence and pathogenicity of *Dirofilaria repens* in 5 Dogs and 1 Cat from Aosta Vally. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde*, 145 (10): 465–469.
- Tarello W. 2011. Clinical Aspects of Dermatitis Associated with *Dirofilaria repens* in Pets: A Review of 100 Canine and 31 Feline Cases (1990-2010) and a Report of a New Clinic Case Imported from Italy to Dubai. *Journal of parasitology research*, 2011. DOI 10.1155/2011/578385.
- Taylor MJ, Cross HF, Ford L, Makunde WH, Prasad GB, Bilo K. 2001. *Wolbachia* bacteria in filarial immunity and disease. *Parasite immunology*, 23 (7): 401–409. DOI 10.1046/j.1365-3024.2001.00400.x.
- Tezuka H, Imai S, Hidano S, Tsukidate S, Fujita K. 2003. Various types of *Dirofilaria immitis* polyproteins selectively induce a Th2-Type immune response. *Infection and immunity*, 71 (7): 3802–3811. DOI 10.1128/iai.71.7.3802-3811.2003.
- Tolnai Z, Széll Z, Sproch Á, Szeredi L, Sréter T. 2014. *Dirofilaria immitis*: an emerging parasite in dogs, red foxes and golden jackals in Hungary. *Veterinary parasitology*, 203 (3-4): 339–342. DOI 10.1016/j.vetpar.2014.04.004.

- Tomazatos A, Cadar D, Török E, Maranda I, Horváth C, Keresztes L, Spinu M, Jansen S, Jöst H, Schmidt-Chanasit J, Tannich E, Lühken R. 2018. Circulation of *Dirofilaria immitis* and *Dirofilaria repens* in the Danube Delta Biosphere Reserve, Romania. *Parasites & vectors*, 11 (1). DOI 10.1186/s13071-018-2980-8.
- Torres J, Feliu C, Fernández-Morán J, Ruíz-Olmo J, Rosoux R, Santos-Reis M, Miquel J, Fons R. 2004. Helminth parasites of the Eurasian otter *Lutra lutra* in southwest Europe. *Journal of helminthology*, 78 (4): 353–359. DOI 10.1079/joh2004253.
- Travassos L. 1921. Notas helmintológicas. *Brazil Med.* 2: 67.
- Übleis SS, Cuk C, Nawratil M, Butter J, Schoener E, Obwaller AG, Zechmeister T, Duscher G, Rubel F, Lebl K, Zित्रa C, Fuehrer H-P. 2018. Xenomonitoring of Mosquitoes (Diptera: Culicidae) for the Presence of Filarioid Helminths in Eastern Austria. *The Canadian journal of infectious diseases & medical microbiology = Journal canadien des maladies infectieuses et de la microbiologie medicale*. DOI 10.1155/2018/9754695.
- Valerio L, Marini F, Bongiorno G, Facchinelli L, Pombi M, Caputo B, Maroli M, Della Torre A. 2010. Host-feeding patterns of *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) in urban and rural contexts within Rome province, Italy. *Vector borne and zoonotic diseases (Larchmont, N.Y.)*, 10 (3): 291–294. DOI 10.1089/vbz.2009.0007.
- Vellayan S, Omar B, Oothuman P, Jeffrey J, Zahedi M, Mathew A, Krishnasamy M. 1989,. The golden cat, *Felis temminckii*, as a new host for *Dirofilaria immitis*. *J Vet Malays*, 2: 87–89.
- Venco L, Genchi C, Genchi M, Grandi G, Kramer LH. 2008. Clinical evolution and radiographic findings of feline heartworm infection in asymptomatic cats. *Veterinary parasitology*, 158 (3): 232–237. DOI 10.1016/j.vetpar.2008.09.011.
- Venco L, Marchesotti F, Manzocchi S. 2015. Feline heartworm disease: A'Rubik's-cube-like' diagnostic and therapeutic challenge. *Journal of veterinary cardiology : the official journal of the European Society of Veterinary Cardiology*, 17 (1): 190-201. DOI 10.1016/j.jvc.2015.08.004.
- Versteirt V, De Clercq E, Dekoninck W, Damiens D, Ayrinhac A, Jacobs F, Van Bortel W. 2009. "Mosquito vectors of disease: spatial biodiversity, drivers of change, and risk". Final Report. Brussels: Belgian Science Policy, 152.
- Vezzani D, Eiras DF, Wisnivesky C. 2006. Dirofilariasis in Argentina: historical review and first report of *Dirofilaria immitis* in a natural mosquito population. *Veterinary parasitology*, 136 (3-4): 259–273. DOI 10.1016/j.vetpar.2005.10.026.
- Vezzani D, Mesplet M, Eiras DF, Fontanarrosa MF, Schnittger L. 2011. PCR detection of *Dirofilaria immitis* in *Aedes aegypti* and *Culex pipiens* from urban temperate Argentina. *Parasitology research*, 108 (4): 985–989. DOI 10.1007/s00436-010-2142-1.
- Vieira L, Silvestre-Ferreira AC, Fontes-Sousa AP, Balreira AC, Morchón R, Carretón E, Vilhena H, Simón F, Montoya-Alonso JA. 2015. Seroprevalence of heartworm (*Dirofilaria immitis*) in feline and canine hosts from central and northern Portugal. *Journal of helminthology*, 89 (5): 625–629. DOI 10.1017/S0022149X14000352.

- Wagner S, Guidi V, Torgerson PR, Mathis A, Schaffner F. 2018. Diversity and seasonal abundances of mosquitoes at potential arboviral transmission sites in two different climate zones in Switzerland. *Medical and veterinary entomology*, 32 (2): 175–185. DOI 10.1111/mve.12292.
- Walther FM, Fisara P, Roepke RKA. 2018. Safety of topical administration of fluralaner plus moxidectin concurrently with praziquantel in cats. *Parasites & vectors*, 11 (1). DOI 10.1186/s13071-018-3170-4.
- Wang D, Bowman DD, Brown HE, Harrington L, Kaufman P, McKay T, Nelson CT, Sharp J, Lund R. 2014. Factors influencing U.S. canine heartworm (*Dirofilaria immitis*) prevalence. *Parasites & vectors*, 7.
- Webber WA, Hawking F. 1955. Experimental maintenance of *Dirofilaria repens* and *D. immitis* in dogs. *Experimental Parasitology*, 4 (2): 143–164. DOI 10.1016/0014-4894(55)90007-2.
- Werren JH, Baldo L, Clark ME. 2008. Wolbachia: master manipulators of invertebrate biology. *Nature reviews. Microbiology*, 6 (10): 741–751. DOI 10.1038/nrmicro1969.
- Winter RL, Ray Dillon A, Cattley RC, Blagburn BL, Michael Tillson D, Johnson CM, Brawner WR, Welles EG, Barney S. 2017. Effect of heartworm disease and heartworm-associated respiratory disease (HARD) on the right ventricle of cats. *Parasites & vectors*, 10 (2): 202–207. DOI 10.1186/s13071-017-2451-7.
- Wolstenholme AJ, Evans CC, Jimenez PD, Moorhead AR. 2015. The emergence of macrocyclic lactone resistance in the canine heartworm, *Dirofilaria immitis*. *Parasitology*, 142 (10): 1249–1259. DOI 10.1017/S003118201500061X.
- Wright JD, Barr AR. 1980. The ultrastructure and symbiotic relationships of Wolbachia of mosquitoes of the *Aedes scutellaris* group. *Journal of ultrastructure research*, 72 (1): 52–64. DOI 10.1016/s0022-5320(80)90135-5.
- Yildirim A, Inci A, Duzlu O, Biskin Z, Ica A, Sahin I. 2011. *Aedes vexans* and *Culex pipiens* as the potential vectors of *Dirofilaria immitis* in Central Turkey. *Veterinary parasitology*, 178 (1-2): 143–147. DOI 10.1016/j.vetpar.2010.12.023.
- Zahedi M, Vellayan S, Jeffrey J, Krishnasamy M. 1986. A case of double infection with *Bruugia Pahangi* Buckley and Edeson 1956, and *Dirofilaria immitis* Leidy 1856, in a Malaysian clouded leopard, *Neofelis nebulosa*. *Veterinary parasitology*, 21: 135–137.
- Zittra C, Joachim A, Führer H-P. 2015. Stechmücken und Dirofilarien in Österreich. Ein Überblick über die derzeitige Situation von neobiotischen Culiciden und Dirofilarien. *Tierärztliche Umschau*, 70 (4): 126–131.
- Zittra C, Kocziha Z, Pinnyei S, Harl J, Kieser K, Laciny A, Eigner B, Silbermayr K, Duscher G, Fok É, Fuehrer H-P. 2015. Screening blood-fed mosquitoes for the diagnosis of filarioid helminths and avian malaria. *Parasites & vectors*, 8. DOI 10.1186/s13071-015-0637-4.
- Zohdy S, Valenta K, Rabaoarivola B, Karanewsky CJ, Zaky W, Pilotte N, Williams SA, Chapman CA, Farris ZJ. 2019. Causative agent of canine heartworm (*Dirofilaria immitis*) detected in wild lemurs. *International journal for parasitology. Parasites and wildlife*, 9: 119–121. DOI 10.1016/j.ijppaw.2019.04.005.

10. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlichst bei all denjenigen bedanken, die mich zu Beginn, im Laufe und beim Abschluss meines Studiums und Erstellen meiner Diplomarbeit unterstützt haben.

Zuallererst gebührt mein Dank meinem Betreuer, Dr. Hans-Peter Fuehrer, der sich meinen Fragen stets mit Geduld zum schnellstmöglichen Zeitpunkt zuwandte und mich mit seiner Verlässlichkeit und Kompetenz durch den gesamten Diplomarbeitsprozess begleitete.

Weiters gilt ein großer Dank Sylvia Dima und meiner Mama Inge-Maria Riegelnegg für die Hilfestellungen bei der Korrektur meiner Diplomarbeit. Von ganzem Herzen möchte ich mich zudem bei Miriam Dima, die mir schon mein ganzes Leben mit bedingungslosem Verständnis, unzähligen Ratschlägen und blindem Vertrauen zur Seite steht, bei Agneta Befurt, die mit ihrem sonnigen Gemüt jede noch so dunkle Stunde erhellte, sowie bei Katrin Schuster, die vom ersten Studientag an jeden meiner Wege und Umwege gemeinsam mit mir ging, bedanken.

Abschließend möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mich von Anbeginn meines Berufswunsches im Kindesalter jederzeit ermutigt, mir eine Verfolgung dessen durch ihren immerwährenden Glauben an mich und unentwegt offenes Ohr für meine Sorgen und Ziele ermöglicht haben. Ohne sie wäre ich nicht der wissbegierige, ehrgeizige und übergläckliche Mensch, der ich heute bin und mein Studium nicht möglich gewesen.

Wien, Juni 2021