

Aus dem Institut für Tierhygiene und Öffentliches Veterinärwesen
der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig

Untersuchungen zum Vorkommen von *Bartonella* spp. in Ratten aus Flandern, Belgien

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doctor medicinae veterinariae (Dr. med. vet.)
durch die Veterinärmedizinische Fakultät
der Universität Leipzig

eingereicht von
Maria Krügel
aus Schlema

Leipzig, 2021

Mit Genehmigung der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig

Dekan: Prof. Dr. Dr. Thomas Vahlenkamp

Betreuer: Prof. Dr. Martin Pfeffer

Gutachter: Prof. Dr. Martin Pfeffer, Institut für Tierhygiene und Öffentliches Veterinärwesen,
Veterinärmedizinische Fakultät der Universität Leipzig

Prof. Dr. Volkhard A. J. Kempf, Institut für Medizinische Mikrobiologie und
Krankenhaushygiene, Universitätsklinikum der Goethe Universität Frankfurt

Tag der Verteidigung: 04. Mai 2021

Für meine Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	1
II.	LITERATURÜBERSICHT	4
1.	<i>Bartonella</i> spp.	4
1.1	Taxonomie und Morphologie	4
1.2	Infektion und Lebenszyklus	6
1.2.1	Infektion und Wirtsspezifität	6
1.2.2	Lebenszyklus und Infektionsstrategie	9
1.2.2.1	Primäre Nische	9
1.2.2.2	Infektion von Erythrozyten	10
1.2.2.3	Angiogenese	13
1.2.2.4	Immunmodulation	15
1.2.2.5	Clearance von Bakterien	16
1.3	Epidemiologie	16
1.3.1	Katzen	16
1.3.2	Hunde	17
1.3.3	Nager	17
1.3.4	Menschen	18
1.4	<i>Bartonella</i> spp. in Menschen	20
1.4.1	Trench Fever	20
1.4.2	Carrion's Disease	21
1.4.3	Cat-Scratch-Disease	22
1.4.4	Human-pathogene, Ratten-assoziierte <i>Bartonella</i> spp.	23
1.5	<i>Bartonella</i> spp. in Hund und Katze	24
1.5.1	<i>Bartonella</i> spp. in Hunden	25
1.5.2	<i>Bartonella</i> spp. in Katzen	28
1.6	Nachweis	29
1.6.1	Kultur	29
1.6.2	PCR	29
1.6.3	Serologie	30
1.6.4	Immunhistochemie	30
1.7	Behandlung	31
2.	Rodentia (Nagetiere)	35
2.1	Taxonomie und Bedeutung	35
2.2	Verbreitung, Morphologie, Lebensweise, Reservoirfunktion	37
2.2.1	Ratten (<i>Muridae</i>)	37
2.2.1.1	Wanderratte (<i>Rattus norvegicus</i>)	37
2.2.1.2	Hausratte (<i>Rattus rattus</i>)	38
2.2.1.3	Farbratte (<i>Rattus norvegicus forma domestica</i>)	39
2.2.2	Wühlmäuse (<i>Arvicolinae</i>)	39
2.2.2.1	Bisamratte (<i>Ondatra zibethicus</i>)	39
2.2.2.2	Schermäuse (<i>Arvicola amphibius</i>)	41

III.	PUBLIKATION	42
1.	Stellungnahme zum Eigenanteil an den Arbeiten zur Publikation	42
2.	Publikation	43
IV.	DISKUSSION	55
V.	ZUSAMMENFASSUNG	63
VI.	SUMMARY	65
VII.	LITERATURVERZEICHNIS	67
VIII.	ANHANG	99
IX.	DANKSAGUNG	123

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

<i>A. phagocytophilum</i>	<i>Anaplasma phagocytophilum</i>
Ap.	Apodemus
Aq. dest.	destilliertes Wasser
<i>A. terrestris</i>	<i>Arvicola terrestris</i>
B.	Bartonella
BA	Bazillären Angiomatose
BAPGM	Bartonella Alpha Proteobacteria Growth Medium
BepD	Bartonella effector protein D (engl. = Bartonella-Effektor-Protein D)
<i>B. microti</i>	<i>Babesia microti</i>
<i>Bartonella</i> spp.	<i>Bartonella species pluralis</i>
BLAST	Basic local alignment search tool
bp	Base pair(s) (engl. = Basenpaare)
bzw.	beziehungsweise
°C	Grad Celsius
ca.	circa
CSD	Cat Scratch Disease (engl. = Katzenkratzkrankheit)
<i>C. felis</i>	<i>Ctenocephalides felis</i>
CI	Konfidenzintervall
<i>C. nobilis</i>	<i>Ctenocephalides nobilis</i>
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
DNA	Desoxyribonukleinsäure
dNTPs	deoxyribonucleic triphosphat (engl. = Desoxyribonukleosidtriphosphate)
<i>D. reticulatus</i>	<i>Dermacentor reticulatus</i>
et al.	und andere
EGF	epidermal growth factors (engl. = epidermaler Wachstumsfaktor)
EPS	Exopolysaccharid
F.	<i>Francisella</i>
<i>F. catus</i>	<i>Felis catus</i> (Katze)
<i>f. dom.</i>	<i>forma domestica</i>
FSME(V)	Frühsommer-Meningoenzephalitis (Virus)
g	Gramm
gltA	Citrat Synthase Gen

HIF – 1	hypoxia-inducible-factor 1 (engl. = Hypoxie-induzierbarer Faktor 1)
ICAM-1	intercellular adhesion molecule-1 (engl. = Interzelluläres Zelladhäsionsmolekül 1)
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
<i>I. ricinus</i>	<i>Ixodes ricinus</i>
<i>I. scapularis</i>	<i>Ixodes scapularis</i>
i.v.	intravenös
<i>I. trianguliceps</i>	<i>Ixodes trianguliceps</i>
kDa	Kilodalton
km	Kilometer
KRL	Kopf-Rumpf-Länge
<i>L. verrucarum</i>	<i>Lutzomyia verrucarum</i>
m	Meter
m ²	Quadratmeter
<i>My. glareolus</i>	<i>Myodes glareolus</i>
<i>M. arvalis</i>	<i>Microtus arvalis</i>
ml	Milliliter
min	Minute
mM	Millimol
mm	Millimeter
msp2	Major surface protein 2
MPS	Mononukleäres Phagozytose System
MAB	monoclonal antibody (engl. = monoklonaler Antikörper)
n	Number (engl. = Anzahl)
ng	Nanogramm
NCBI	National Center for Biotechnology Information
NF-κB	nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' (engl. = Kern Faktor Kappa-leicht-Kettenverstärker)
o.g.	oben genannt
<i>O. zibethicus</i>	<i>Ondatra zibethicus</i>
p.i.	post infectionem
PBS	Phosphate-buffered saline (engl. = phosphatgepufferte Salzlösung)
PCR	Polymerase chain reaction
PH	Peliosis hepatis

<i>P. humanus corporis</i>	<i>Pediculus humanus corporis</i>
p.o.	per os (peroral)
PUUV	Puumala Virus
R.	<i>Rattus</i>
rpm	revolutions per minute (engl. = Umdrehungen pro Minute)
<i>S. araneus</i>	<i>Sorex araneus</i>
<i>S. coronatus</i>	<i>Sorex coronatus</i>
sek.	Sekunden
subsp.	Subspezies
spp.	species pluralis
STAT3	Signal transducer and activator of transcription 3 (engl. = Signaltransduktor und Aktivator der Transkription 3)
Syn.	Synonym
TAA	Trimeric autotransporter adhesins (engl. = Trimere Autotransporter-Adhäsine)
U	Units
u. a.	unter anderem
UK	United Kingdom (= Großbritannien)
USA	United States of America
V	Volt
v.a.	vor allem
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (engl. = vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktoren)
Vomp	variably expressed outer-membrane proteins (engl. = variabel exprimierte Außenmembran-Proteine)
<i>X. cheopis</i>	<i>Xenopsylla cheopis</i>
Y.	<i>Yersinia</i>
µl	Mikroliter
µm	Mikrometer
z.T.	zum Teil
16S rRNA	ribosomale Ribonukleinsäure (S steht für Svedberg unit)
ITS	internal transcribed spacer
16S – 23 rRNA intergenic spacer Region	= Spacer-DNA zwischen 16S- und 23S-rRNA-Genen, die häufig zum Sequenzvergleich und zur taxonomischen Einordnung von Bakterien verwendet wird

I. Einleitung

Zur Gattung *Bartonella* gehören hämotrope, fakultativ intrazelluläre, gram-negative *Alpha Proteobakterien*, die in den Endothelzellen und Erythrozyten des Säugerwirtes parasitieren (BOULOUIS et al. 2005). Beim Menschen können *Bartonella* spp. unterschiedliche Erkrankungen mit variablen Symptomen verursachen: Die Katzenkratzkrankheit (CSD), Endokarditis, bazilläre Angiomatose (BA), Verruga Peruana, Oroya Fieber und Peliosis Hepatis (PH) sind nur einige Beispiele für Krankheiten, die durch das oben genannte Pathogen verursacht werden können (RELMAN et al. 1990, KOEHLER und TAPPERO 1993). Viel zu häufig taucht *Bartonella* nicht auf der Liste der Differentialdiagnosen auf. Eine unentdeckte Infektion mit dem vernachlässigten Pathogen und eine daraus resultierende inadäquate Therapie können lebensbedrohlich sein (PRUTSKY et al. 2013). Bei der Übertragung von *Bartonella* Spezies (*Bartonella* spp.) spielen Arthropoden wie Flöhe (z.B. der Katzenfloh, *Ctenocephalides felis*, für *B. henselae*), Läuse (z.B. die Körperlaus, *Pediculus humanus corporis*, für *Bartonella quintana*) und Mücken (z.B. Sandmücke, *Lutzomyia verrucarum*, für *Bartonella bacilliformis*) häufig eine wichtige Rolle (VAYSSIER-TAUSSAT et al. 2009, BRINKERHOFF et al. 2010, SILAGHI et al. 2016, TOMASSONE et al. 2018). Nach neueren Erkenntnissen sollen auch Zecken als Vektoren für *Bartonella* spp. fungieren (z.B. gemeiner Holzbock [*Ixodes ricinus*]) (RIZZOLI et al. 2014) und eine direkte Übertragung von Tier zu Tier bzw. von Tier zu Mensch über Bisswunden wird nicht ausgeschlossen (HIMSWORTH et al. 2014a).

Einige *Bartonella* Spezies besitzen durch ihr breites Wirtsspektrum und vektorvermittelte Übertragungswege ein hohes zoonotisches Potential. Andere *Bartonella*-Arten sind sehr wirtsspezifisch und können ausschließlich eine bestimmte Tierart oder den Menschen infizieren (BOULOUIS et al. 2005, CHOMEL et al. 2006, VAYSSIER-TAUSSAT et al. 2009, PRUTSKY et al. 2013).

Nagetiere sind bekannterweise Reservoirs und Überträger vieler humanpathogener Krankheitserreger. Bisher wurden in Ratten sowohl zoonotische als auch nicht zoonotische *Bartonella* spp. nachgewiesen (DEHIO 2005, VAYSSIER-TAUSSAT et al. 2009, PULTORAK et al. 2015). Die von der Wanderratte (*Rattus norvegicus*) beherbergten *B. rattimasiliensis* und *B. taylorii* können auf den Menschen übertragen werden, rufen aber keine Symptome hervor.

Andere von *R. norvegicus* beherbergte *Bartonella* spp. sind dagegen humanpathogen (*B. elizabethae*, *B. vinsonii* subsp. *arupensis*, *B. washoensis*, *B. grahamii*, *B. tribocorum*, *B. doshiae*). Diese können unspezifische Symptome wie Fieber und Apathie verursachen, zu pathologischen Veränderungen des Augenhintergrundes führen oder sogar lebensbedrohliche kardiologische Erkrankungen verursachen (DEHIO 2005, VAYSSIER-TAUSSAT et al. 2009, VAYSSIER-TAUSSAT et al. 2016).

Ratten wie die Wanderratte (*R. norvegicus*) oder die Hausratte (*R. rattus*) spielen als Erregerreservoir eine besondere Rolle bei der Übertragung von Zoonosen, da sie in engem Kontakt mit dem Menschen leben. Sie bevölkern Kanalisationen, städtische Parks und Naherholungsgebiete, ernähren sich von Hausmüll und suchen vor allem in den Wintermonaten Schutz in Kellerräumen und Nebengelassen. (HIMSWORTH et al. 2014b, HIMSWORTH et al. 2015, HEUSER et al. 2017, ROUFFAER et al. 2017, TOMASSONE et al. 2018). Trotzdem beziehen sich die meisten epidemiologischen Studien auf Kleinnager wie Feldmäuse (*Microtus* spp.), Langschwanzmäuse (*Apodemus* spp.) oder Rötelmäuse (*Myodes glareolus*).

Viele dieser Studien beschreiben moderate bis hohe *Bartonella*-Infektionsraten in Nagetieren weltweit. In Westeuropa sind scheinbar besonders hohe Prävalenzraten für *Bartonella* spp. in Nagern zu finden (Frankreich: 11-70 % (GUNDI et al. 2004a, BUFFET et al. 2012, BUFFET et al. 2013)), Niederlande: 72 %, Dänemark: 30 -53 % (Engbaek und Lawson 2004)). Im Jahr 2016 beschreibt ein klinischer Fallbericht das Auftreten von Ratten-assoziierten *Bartonella* spp. in zwei Patienten mit unspezifischer Symptomatik und Fieber in Westeuropa (VAYSSIER-TAUSSAT et al. 2016).

Bisher wurden erst zwei Studien zur *Bartonella*-Prävalenz in Ratten aus Westeuropa veröffentlicht (Frankreich: 30,3 % (GUNDI et al. 2004a); Belgien: ca. 35 % (OBIEGALA et al. 2019a)), die eine hohe *Bartonella*-Prävalenz feststellten. Doch beide Studien untersuchten nur eine geringe Anzahl von Individuen.

Um detailliertere Informationen über die Prävalenzen von *Bartonella* spp. zu gewinnen, den Übertragungsweg des Erregers besser zu verstehen und Risikofaktoren beurteilen zu können, sind die Ziele dieser Studie wie folgt formuliert:

- I) Bestimmung der Prävalenz von *Bartonella* spp. in *R. norvegicus* und anderen Nagerarten aus Flandern, Belgien;
- II) Evaluation des Vorkommens von verschiedenen *Bartonella*-Arten in oben genannten Nagern;
- III) Analysen der *Bartonella*-Prävalenz in Abhängigkeit von Geschlecht und Alter der Ratten, saisonalen Einflüssen, Lokalisation und Urbanisationsgrad des Fangortes.

II. Literaturübersicht

1. *Bartonella* spp.

1.1 Taxonomie und Morphologie

Bartonella spp. sind kurze, pleomorphe, gram-negative, aerob lebende Stäbchen oder kokkoide Stäbchen mit einer Größe von 0,6 µm x 1,0 µm. Sie lassen sich mittels Gram-Färbung, Warthin-Starry-Silberimprägnation oder May-Grünwald-Giemsa-Färbung mikroskopisch sichtbar machen (SANDER 1998, DEHIO 2004). Bis auf *B. bacilliformis* (katalasepositiv) verhalten sich die meisten *Bartonella* spp. inert (SANDER 1998).

In *B. henselae* und *B. quintana* wurden feine Fimbrien (Pili) elektronenmikroskopisch nachgewiesen. Mit diesen können sich die *Bartonella*-Arten zuckend fortbewegen (SANDER 1998). Desweiteren wurde in kultivierten *B. bacilliformis* und *B. clarridgeiae* das Vorkommen mehrerer polarer Geißeln beschrieben (SCHERER et al. 1993).

Alle *Bartonella* spp. sind durch phylogenetische Verwandtschaft des Genoms in der 16S rRNA Region gekennzeichnet (BERGMANS et al. 1996) und gehören zu der Klasse der *Alpha* *Proteobakterien* und der Familie der *Bartonellaceae* (CHOMEL et al. 2004, KRIEG et al. 2007)).

Tabelle 1 gibt eine taxonomische Übersicht zur Einordnung der Gattung *Bartonella*.

Tabelle 1: Taxonomische Übersicht zu *Bartonella* spp. nach Bergey's Manual of Systematic Bacteriology, 2. Auflage (KRIEG et al. 2007)

Stamm:	<i>Proteobacteria</i>
Klasse:	<i>Alphaproteobacteria</i>
Ordnung:	<i>Rickettsiales</i>
Familie:	<i>Bartonellaceae</i>
Gattung:	<i>Bartonella</i>

Es existieren vier phylogenetische Linien der *Bartonella* spp., die sich u.a. durch ihre Wirtsspezifität und Pathogenitätsfaktoren unterscheiden (siehe *Abbildung 1*). Die phylogenetisch älteste Linie ist die Linie 1 (L1, siehe *Abbildung 1*). Sie wird allein durch

B. bacilliformis vertreten. Die modernen *Bartonella* spp. führen in ihren Wirten zu einer verringerten Morbidität und Mortalität im Vergleich zu *B. bacilliformis*. Genomanalysen zeigen, dass das Fehlen eines *Typ IV Sekretionssystems* (siehe *Abbildung 1*: VirB/ D4 T4SS, Vbh T4SS oder Trw T4SS) in *B. bacilliformis* der wesentliche Unterschied zu den modernen *Bartonella* spp. ist. Im Gegensatz zu den älteren Linien sind in der Linie 4 weder Fimbrien, noch Geißeln (siehe *Abbildung 1*, „Flagellation“) zu finden (SAENZ et al. 2007, ENGEL et al. 2011).

Während *B. bacilliformis* als Vertreter der Linie 1 auf den Menschen beschränkt ist und *Bartonella* spp. der Linie 2 nur Wiederkäuer infizieren können, weisen *Bartonella*-Arten der Linie 3 und 4 eine größere Wirtsdiversität auf. So sind *Bartonella* spp. der Linien 3 und 4 häufig in der Lage den Zufallswirt Mensch zu infizieren und treten somit häufig als Zoonoseerreger auf (ENGEL et al. 2011).

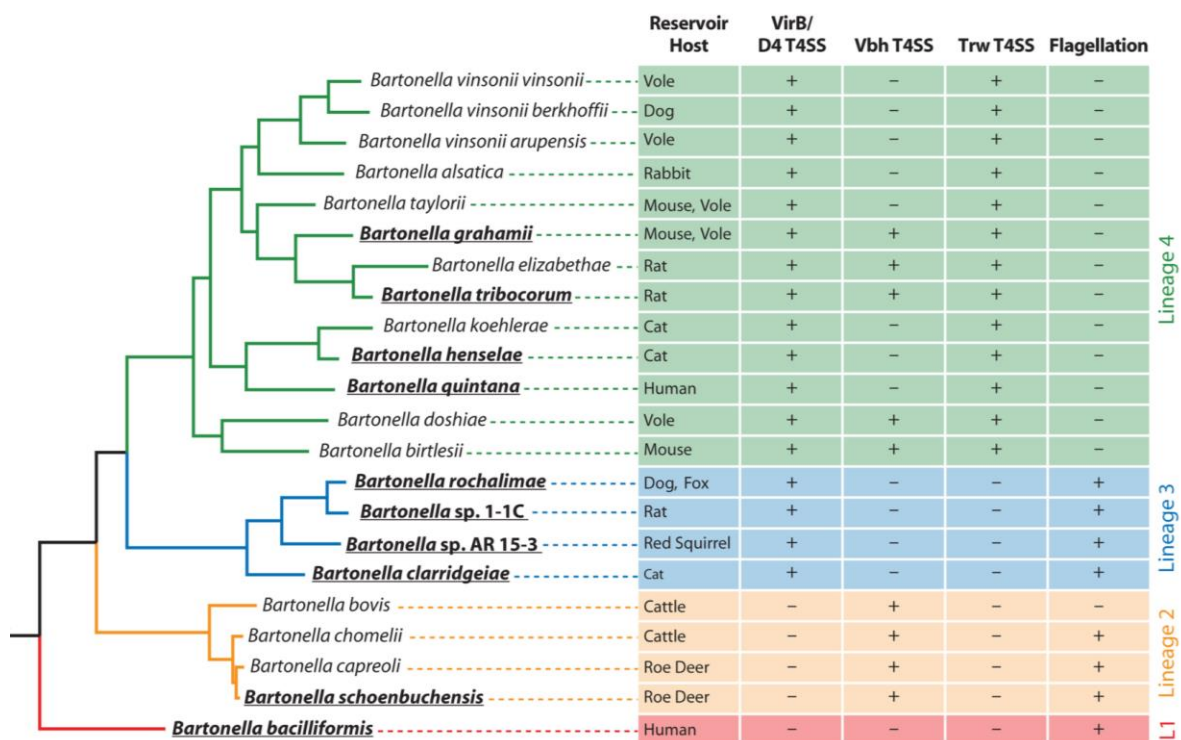


Abbildung 1: Darstellung der phylogenetischen Linien von *Bartonella* Spezies und deren Reservoirwirte (= Reservoir Host) sowie wichtiger Virulenzfaktoren (Flagellation und verschiedene Typen des Typ-4-Sekretionssystem = T4SS) (ENGEL et al. 2011, HARMS und DEHIO 2012). Die unterschiedlichen phylogenetischen Linien sind farbig dargestellt: Linie 1 (= L1): rot; Linie 2 (Lineage 2): gelb; Linie 3 (Lineage 3): blau; und Linie 4 (Lineage 4): grün. Der phylogenetische Baum basiert auf einer Maximum-Likelihood-Analyse von fast 500 Genen der 10 sequenzierten *Bartonella*-Arten (fett und unterstrichen).

1.2 Infektion und Lebenszyklus

1.2.1 Infektion und Wirtsspezifität

Bei der Infektion des Reservoirwirts oder des Zufallswirts mit *Bartonella* spp. spielen Arthropoden wie Flöhe, Läuse, Mücken und Zecken eine maßgebliche Rolle (FOURNIER et al. 2001, VAYSSIER-TAUSSAT et al. 2009, BRINKERHOFF et al. 2010, RIZZOLI et al. 2014, SILAGHI et al. 2016, TOMASSONE et al. 2018). *Tabelle 2* fasst unterschiedliche *Bartonella* spp., ihre Reservoirwirte, Zufallswirte und Arthropodenwirte zusammen.

Es gibt bisher drei bekannte Möglichkeiten einer Infektion mit *Bartonella*. Diese kann über kontaminierten Arthropodenkot, über einen Arthropodenstich oder iatrogen erfolgen (FOIL et al. 1998, KERET et al. 1998, GUPTILL 2003, OLIVEIRA et al. 2010, MOSBACHER et al. 2011, BATTISTI et al. 2015).

Der bedeutendste und am besten erforschte Übertragungsweg ist die Vektorübertragung unter Beteiligung von Arthropodenkot. Dabei kommt es zu einer Inkorporation von kontaminierten Kot über das Kratzen des Wirtes selbst (FOIL et al. 1998, GUPTILL 2003, MOSBACHER et al. 2011) oder über eine Biss- oder Kratzverletzung durch Katzen, Hunde oder Nager (ZANGWILL et al. 1993, KERET et al. 1998).

Es ist bekannt, dass die Sandmücke *Lutzomyia verrucarum* ihre Wirte direkt über einen Insektenstich mit *B. bacilliformis* infizieren kann (BATTISTI et al. 2015). Weiterhin wurde nachgewiesen, dass *B. henselae* unter in vitro Bedingungen durch *Ixodes ricinus* übertragen werden kann (COTTÉ et al. 2008) und es gibt klinische Berichte über *Bartonella* spp. Infektionen in Menschen und Hunden nach Zeckenstichen (LUCEY et al. 1992, BREITSCHWERDT et al. 2008, GOLLY et al. 2017).

Eine iatrogene Übertragung wurde nach dem Stich mit einer infektiösen Kanüle (OLIVEIRA et al. 2010) und nach Transfusion von infektiösem Blut beobachtet (KORDICK und BREITSCHWERDT 1997, WARDROP et al. 2016).

Tabelle 2: Bartonella spp., Reservoirwirte, Zufallswirte, vermutete und bestätigte Vektoren und resultierende Erkrankungen im Menschen (DEHIO 2001, 2004, 2005, BREITSCHWERDT 2017)

Bartonella Spezies	Reservoirwirt	Zufalls-wirt	Vektor	Erkrankungen im Menschen
SPEZIELL HUMANPATHOGEN				
<i>B. bacilliformis</i>	Mensch		Sandmücke (<i>L. verrucarum</i>) Flöhe	Carrion disease: Oroya Fieber/ Verruga peruana
<i>Cand. B. ancashi</i>	Mensch			Verruga peruana
<i>B. quintana</i>	Mensch, Gerbil (<i>Meriones libycus</i>)	K, H	Körperlaus (<i>P. humanus corporis</i>) Flöhe	Grabenfieber, Endokarditis, BA
ZOONOTISCH				
<i>B. clarridgeiae</i>	Katze (<i>Felis catus</i>)	H, M	Katzenfloh (<i>C. felis</i>) Zecken	CSD
<i>B. elizabethae</i>	Ratte (<i>R. norvegicus</i>)	M	Flöhe (<i>X. cheopis</i>)	Endokarditis, Neuroretinitis
<i>B. grahamii</i>	Rötelmaus (<i>M. glareolus</i>), Maus (<i>Apodemus</i> spp.) Ratte (<i>R. rattus</i> , <i>R.</i> <i>norvegicus</i>)	M	Flöhe (<i>C. nobilis</i>)	Neuroretinitis
<i>B. henselae</i>	Katze (<i>Felis catus</i>), Hund (<i>Canis familiaris</i>)	H, M	Katzenfloh (<i>C. felis</i>), Zecke (<i>I. ricinus</i>)	CSD, Endokarditis, PH, Neuroretinitis, Fieber und Bakteriämie
<i>B. koehlerae</i>	Katze (<i>Felis catus</i>), Gerbil (<i>Meriones libycus</i>)	M	Flöhe	Endokarditis, EHE
<i>B. mayotimonensis</i>	Wasserfledermaus (<i>Myotis daubentonii</i>)	M	Fledermausfliege (<i>Nycteribiidae</i>), Flöhe	Endokarditis
<i>B. vinsonii</i> <i>subsp. arupensis</i>	Weißfußmaus (<i>Peromyscus leucopus</i>)	M	Flöhe Zecken	Bakteriämie und Fieber, Endokarditis
<i>B. vinsonii</i> <i>subsp. berkhoffii</i>	Kojote (<i>Canis latrans</i>), Hund (<i>Canis familiaris</i>), Fux (<i>Urocyon</i> spp.)	M	Zecken	Endokarditis, EHE
<i>B. volans</i>	Gleithörnchen (<i>Glaucomys volans</i>)	M	Flöhe	-

Bartonella Spezies	Reservoirwirt	Zufalls-wirt	Vektor	Erkrankungen im Menschen
ZOONOTISCH				
B. washoensis	Erdhörnchen (<i>Spermophilus beecheyi</i>), Wildkaninchen (<i>Oryctolagus cuniculus</i>)	H, M	Flöhe Zecken	Myokarditis
B. tribocorum	Ratte (<i>Rattus</i> spp.)	M	Flöhe	Bakteriämie und Fieber
SPEZIELL TIERPATHOGEN				
B. acomydis	Maus (<i>Acomys russatus</i>)	-	-	-
B. alsatica	Wildkaninchen (<i>Oryctolagus cuniculus</i>)	M	Flöhe Zecken	Endokarditis
Cand. B. antechini	Gelbfuß-Beutelmaus (<i>Antechinus flavipes</i>)	-	Flöhe, Zecken	-
B. australis	Känguru	-	-	-
B. birtlesii	Maus (<i>Apodemus</i> spp.)	-	Flöhe	-
B. bovis	Rind (<i>Bos taurus</i>) Wiederkäuer	K, H, M	Bremsen, Zecken	-
B. callosciuri	Bananenhörnchen (<i>Callosciurus notatus</i>)	-	-	-
B. capreoli	Reh (<i>Capreolus capreolus</i>), Wiederkäuer	-	Bremsen, Zecken	-
B. chomelii	Rind (<i>Bos taurus</i>) Wiederkäuer	-	Bremsen, Zecken	-
B. doshiae	Maus (<i>Microtus</i> spp.) Ratte (<i>Rattus</i> spp.)	M	Flöhe	-
B. florenciae	Hausspitzmaus (<i>Crocidura russula</i>)	-	-	-
B. japonica	Maus (<i>Apodemus argenteus</i>)	-	Laus (<i>Hoploplura affinis</i>)	-
B. melophagi	Schaf (<i>Ovis</i> spp.)	-	Schaflausfliege (<i>Melophagus ovinus</i>)	-
Cand. B. merieuxii	Hund (<i>Canis familiaris</i>)	-	Flöhe	-
B. pachyuromydis	Fettschwanz-Rennmaus (<i>Pachyuromys duprasi</i>)	-	-	-
B. phoceensis	Ratte	-	-	-
B. peromysci	Kleine Säugetiere, Wildwiederkäuer	-	Flöhe	-

<i>Bartonella</i> Spezies	Reservoirwirt	Zufalls- wirt	Vektor	Erkrankungen im Menschen
SPEZIELL TIERPATHOGEN				
<i>B. queenslandensis</i>	Ratte (<i>Rattus</i> spp.)	-	Flöhe	-
<i>B. rattimassiliensis</i>	Ratte (<i>Rattus</i> spp.)	-	Flöhe	-
<i>B. rattaaustraliani</i>	Ratte (<i>Rattus</i> spp.)	-	Flöhe	-
<i>B. rochalimae</i>	Hundeartige	M	Flöhe, Sandmücke, Zecken	-
<i>B. schoenbuchensis</i>	Reh (<i>Capreolus capreolus</i>), Wiederkäuer	M	Hirschlausfliege (<i>Lipoptena cervi</i>), Bremsen, Zecken	-
<i>B. senegalensis</i>	Nager	-	Zecken (<i>Ornithodoros sonrai</i>)	-
<i>B. silvatica</i>	Maus (<i>Apodemus speciosus</i>)	-		-
<i>B. talpae</i>	Maulwurf	-	Flöhe	-
<i>B. tamiae</i>	Ratte (<i>Rattus</i> spp.)	M	Flöhe	-
<i>B. taylorii</i>	Maus (<i>Apodemus</i> spp.), Rötelmaus (<i>My. glareolus</i>), Gerbil (<i>Meriones libycus</i>)	-	Flöhe (<i>C. nobilis</i>)	-
<i>B. vinsonii</i> <i>subsp. vinsonii</i>	Wiesenwühlmaus (<i>Microtus pennsylvanicus</i>)	-	Flöhe, Ohrmilben (<i>Trombicula microti</i>)	-

M = Mensch; H = Hund; K = Katze; EHE = epitheloide Hämangioendotheliom

1.2.2 Lebenszyklus und Infektionsstrategie

1.2.2.1 Primäre Nische

Nach der Inokulation des Wirtes reichert sich *B. spp* in der primären Nische an. Der wichtigste Bestandteil der primären Nische sind die Endothelzellen (ABBOTT et al. 1997, DEHIO 2001, SEUBERT et al. 2001, SEUBERT et al. 2003, SCHMID et al. 2004, DEHIO 2005). Die Aufnahme von *Bartonella* spp. in die primäre Nische erfolgt entweder als einzelnes Bakterium mit Hilfe eines Zipper-Mechanismus (KEMPF et al. 2000) oder über ein Invasom als Bakterienaggregat (DEHIO et al. 1997). Beim Durchtritt von der Impfstelle zum Endothel haben hämatopoetische Vorläuferzellen (MÄNDLE et al. 2005) und Zellen des retikuloendothelialen Systems eine

unterstützende Funktion inne (DEHIO 2008). Außerdem spielt das Lymphsystem für den Weg des Bakteriums von der Haut zum Endothel eine wichtige Rolle (OKUJAVA et al. 2014, HONG et al. 2017). In einem periodischen Rhythmus werden nun große Mengen des Bakteriums in den Blutkreislauf freigesetzt. Bei *B. tribocorum* beginnt die Freisetzung in die Blutbahn fünf Tage p.i. und wird in einem 5-Tage-Rhythmus fortgesetzt (DEHIO 2001).

1.2.2.2 Infektion von Erythrozyten

Die in der Blutbahn treibende *Bartonella* spp. haften sich an reife Erythrozyten und dringen in diese ein. Die Infektion eines roten Blutkörperchens mit *B. spp.* wird in drei Schritten beschrieben: Adhäsion, Deformation und Invasion (ABBOTT et al. 1997).

Zunächst kommt es zu einer Adhäsion des Bakteriums an die extrazelluläre Matrix der Wirtszelle über bakterienspezifische Adhäsine ((CHOMEL et al. 2009), siehe Tab. 3). Auch Typ-IV-Sekretionssysteme (T4SS) spielen eine wichtige Rolle bei der Infektion der Erythrozyten mit *Bartonella*. Typ-IV-Sekretionssysteme sind Multiproteinkomplexe, die in die Hülle gramnegativer und grampositiver Bakterien integriert sind (BERGÉ et al. 2017). Sie sind für Konjugation von DNA (= kontaktabhängiger DNA-Transfer), Sekretion/Aufnahme von DNA in/aus der Umgebung, Toxin-Anreicherung im Bakterium und Transfer von Effektorproteinen in die Wirtszelle verantwortlich (WAKSMAN 2019). Letztere werden im Falle von *Bartonella* spp. als *Bartonella* Effektor Proteins (Beps, engl. = *Bartonella* Effektor Proteine) bezeichnet und fungieren als spezifische Virulenzfaktoren. Für *B. henselae* wurden bisher sieben verschiedene Beps (BepA bis BepG) beschrieben (SCHÜLEIN et al. 2005, DEHIO 2008). An der Invasion der Erythrozyten sind zwei Arten von Typ-IV-Sekretionssystemen beteiligt. (1) Das Trw-Typ-IV-Sekretionssysteme (Trw-T4SS) vermittelt die Adhäsion an Erythrozyten über oberflächenexponierte Pili (VAYSSIER-TAUSSAT et al. 2010, WAGNER und DEHIO 2019). (2) Durch den Transfer von Beps in die roten Blutkörperchen, ist das VirB/VirD4-Typ-IV-Sekretionssystem (VirB/VirD4-T4SS) maßgeblich an der Invasion der Erythrozyten beteiligt. Aber auch dendritischer Zellen, Makrophagen und Endothelzellen sind Zielzellen des VirB/VirD4-T4SS (SCHÜLEIN und DEHIO 2002, SCHMID et al. 2004, WAGNER und DEHIO 2019).

Im Anschluss an die Adhäsion werden die gebundenen Bakterien entweder einzeln über einen speziellen Zipper-Mechanismus (KEMPF et al. 2000) oder in Aggregaten über die Bildung eines Invasoms in die Wirtszelle aufgenommen (DEHIO et al. 1997). Die Invasom-Bildung wird durch eine Kombination von BepC und BepF, aber auch durch BepG allein gefördert. Dabei kommt

es gleichzeitig zu einer Hemmung der Aufnahme einzelner Bakterien (RHOMBERG et al. 2009, TRUTTMANN et al. 2011). In Abhängigkeit von Aktin bildet sich unter dem Aggregat eine Vertiefung der Zelloberfläche (Deformation (KOSTIANOVSKY und GRECO 1994, MANDERS 1996)) und später eine Invagination (IWAKI-EGAWA und IHLER 1997). Der genaue Ablauf dieses Prozesses ist bisher noch nicht vollständig geklärt. Man geht von einer Ähnlichkeit zur Wirtsinvasion von *Plasmodium falciparum* aus, bei dem sogenannte band 3 Proteine (als Anionen Austauscher und Transportprotein), Spectrine (für die Struktur/Stabilität der Zellwand und zur Interaktion/Adhäsion an Transport- und Transmembranproteine) und Glycophorine (als Transmembranprotein zum Transport von Zuckermolekülen) eine wichtige Rolle spielen (FACER 1983, GOEL et al. 2003, TOLIA et al. 2005, MAYER et al. 2009).

Im Rahmen der Invagination kommt es zur Bildung *Bartonella*-haltiger Vakuolen im perinukleären Raum, die von den *Bartonella* aktiv verlassen werden können (= Invasion (KYME et al. 2005)). In Abhängigkeit von der *Bartonella* Spezies replizieren sie sich intrazellulär, bis eine kritische Bakteriendichte erreicht ist: bei *B. quintana* werden fünf Bakterien (ROLAIN et al. 2002), bei *B. henselae* eine Bakterie (ROLAIN et al. 2001) und bei *B. bacilliformis* vier Bakterien (ROLAIN et al. 2003b) nachgewiesen. Auch der relative Anteil der infizierten Erythrozyten bewegt sich in scheinbar festgelegten Grenzen. So sind bei *B. quintana* zwischen 0,001 % und 0,005 % (ROLAIN et al. 2002), bei *B. tribocorum* ca. 0,1 % und bei *B. bacilliformis* ca. 80 % der Erythrozyten des Endwirts betroffen (SCHÜLEIN et al. 2001).

Wenn die kritische Bakteriendichte erreicht ist, persistieren die meisten *Bartonella* spp. in den Erythrozyten, bis sie mit dem natürlichen Zelluntergang in die Blutbahn freigesetzt werden (DEHIO 2001, SCHÜLEIN et al. 2001) (Abb. 2). Eine Ausnahme bildet *B. bacilliformis*, die zu einer massiven Hämolyse der befallenen Erythrozyten und somit zu einer tödlichen hämolytischen Anämie des Wirts führen können (SCHÜLEIN et al. 2001).

Während einer Infektion mit *B. henselae* kommt es häufig zu reaktiven Veränderungen des Lymphsystems (Lymphknotenhyperplasie, Milzfollikelhyperplasie, lymphozytäre Cholangitis/Pericholangitis, lymphozytäre Hepatitis, lymphoblastische Myokarditis und/oder interstitielle lymphozytäre Nephritis). Dies liefert Hinweise darauf, dass ein Transport von *Bartonella* spp. nicht nur hämatogen, sondern auch lymphogen erfolgt (KORDICK et al. 1999).

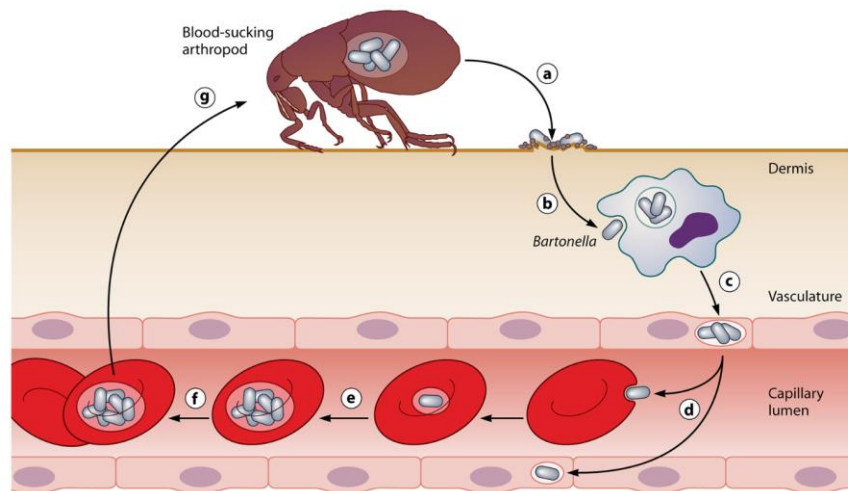


Abbildung 2: Schematischer Ablauf einer Infektion eines Säugerwirts durch *Bartonella* spp.: (a) Übertragung durch einen Arthropodenvektor, (b) Besiedlung der primären Nische, mit (c) Transport vom Epithel zum Endothel (vermutlich durch Zellen MNPS), und intrazelluläre Persistenz in Endothelzellen. (d) Verteilung der Bakterien von der primären Nische in die Blutbahn zur Infektion von Erythrozyten und Reinfektion der primären Nische. (e) Intraerythrozytäre Replikation und (f) Persistenz bis zum natürlichen Untergang des Erythrozyten. (g) Infektion eines blutsaugenden Arthropodenwirts. Nach (HARMS und DEHIO 2012).

Tabelle 3: Übersicht ausgewählter Adhäsine, die bei der Infektion der Wirtszelle eine wichtige Rolle spielen

Adhäsिन	Funktion	<i>Bartonella</i> spp.	Referenz
BadA	= Bartonella Adhäsिन A, großes Protein mit 340kDa Bindung an Wirtszellen extrazelluläre Matrix (ECM) (z. B. Collagen I / III / IV, Laminin und Fibronectin) Bindung an Epi- und Endothelzellen über β 1 -integrine Phagozytose Hemmung in Makrophagen Aktivierung von proangiogenetischen Transkriptionsprogrammen in Zielzellen (Sekretion von VEGF) über HIF-1	<i>B. henselae</i> <i>B. alsatica</i> <i>B. tribocorum</i> <i>B. elizabethae</i>	(BATTERMAN et al. 1995, HELLER et al. 1998, 1999, RIESS et al. 2004, KAISER et al. 2008)
Vomp A - D	= variably expressed outer-membrane proteins Autoaggregation Bindung an ECM	<i>B. quintana</i>	(ZHANG et al. 2004, MACKICHAN et al. 2008)
BrpA - C (BbadA - C)	= bartonella repeat protein, 382kDa Funktion noch nicht vollständig geklärt, morphologische Ähnlichkeit zu Bad A	<i>B. vinsonii</i> -Subsp. <i>arupensis</i> <i>B. bacilliformis</i>	(GILMORE et al. 2005, THIBAU et al. 2020)
TAA	= Trimeric autotransporter adhesins Bindung von Fibronectin und Endothelzellen Autoaggregation und Kollagenbindung	<i>B. henselae</i>	(RIESS et al. 2004, ZHANG et al. 2004)

1.2.2.3 Angiogenese

Eine besondere Interaktion von *Bartonella* spp. und Wirtszelle stellt die Angiogenese dar. Sie kann bei Menschen (v.a. Immungeschwächten) beobachtet werden, die mit *B. quintana* oder *B. henselae* infiziert sind und an der sogenannten Bazillären Angiomatose (BA) leiden (LEBOIT et al. 1989, KOEHLER et al. 1992). Betroffene zeigen solitäre oder multifokal wachsende, knotige und rötliche Umfangsvermehrungen in der Haut. Das histologische Schnittbild dieser Tumoren ist durch Mikrokolonien von Bartonellen und proliferierenden, unreifen Endothelzellen gekennzeichnet (LEBOIT et al. 1989). Man nimmt an, dass die Angiogenese eine spezielle Strategie von *B. henselae* und *B. quintana* ist, um den Lebensraum in immungeschwächten Wirten zu vergrößern und so den Zugang zum lebensnotwendigen Häm in zu erweitern (KEMPF et al. 2002).

Der Ablauf der Angiogenese wird auf *Abbildung 3* zusammengefasst. Durch die Kolonisation von Endothelzellen mit *B. henselae* kommt es zu einer NF- κ B-abhängige proinflammatorischen Aktivierung der Endothelzellen (FUHRMANN et al. 2001, SCHMID et al. 2004). Durch die daraus resultierende Freisetzung von E-Selectin, intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) und IL-8 kommt es zur Aktivierung des Mononukleären Phagozytose Systems (MNPS) und zur transendothelialen Migration von Makrophagen, Monozyten und Lymphozyten (CHOMEL et al. 2003a, DEHIO 2005). Die migrierten Makrophagen werden ebenfalls von *Bartonella* spp. kolonisiert, was zu einer lokalen Hypoxie und Bildung von hypoxia-inducible-factor 1 (HIF-1) führt. Die Produktion von HIF-1 wird unter anderem durch *Bartonella* Adhäsion A (BadA) verstärkt. Die Bildung von HIF-1 bewirkt die Freisetzung von Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) und die Proliferation von Endothelzellen im Sinne eines parakrinen Loop-Modells (TORISU et al. 2000, KEMPF et al. 2001, RESTO-RUIZ et al. 2002, RIESS et al. 2004, KEMPF et al. 2005, DEVRAJ et al. 2017). Außerdem wird durch *B. bacilliformis* die Bildung des Epidermal Growth Factors (EGF, engl. = epidermaler Wachstumsfaktor) in den vaskulären Endothelzellen induziert. Dies bewirkt eine rasche Vermehrung und ein tumorähnliches Wachstum der infizierten Endothelzellen (HICKS und MINNICK 2020).

Es konnte gezeigt werden, dass das VirB/VirD4-T4SS in *B. henselae* eine wichtige Rolle bei der Angiogenese spielt, indem es BepA und BepG in die Zielzellen transloziert. Durch BepA kommt es zur Induktion der Gefäßneubildung. Dagegen hat BepG eine Angiogenese-hemmende Wirkung. Durch die gegensätzliche Funktion beider Effektorproteine ist

B. henselae dazu in der Lage die Neubildungen des Gefäßsystems in chronisch Infizierten zu kontrollieren (SCHEIDEGGER et al. 2009).

Zum Schutz der Gefäßneubildungen, ist die Fähigkeit zur Apoptose-Hemmung von besonderer Bedeutung (KIRBY und NEKORCHUK 2002, DEHIO 2003, 2004, SCHMID et al. 2004). Diese Fähigkeit wurde bisher nur in angiogenen *Bartonella*-Arten wie *B. henselae* und *B. quintana* beobachtet (KIRBY und NEKORCHUK 2002, SCHMID et al. 2004). Der genaue Mechanismus der Apoptose-Hemmung in *Bartonella* spp. und die Wege der Signaltransduktion auf zellulärer Ebene sind bisher noch nicht komplett geklärt. Man nimmt an, dass eine Aktivierung von NF- κ B und eine Hemmung von Caspasen eine Rolle spielen (KIRBY und NEKORCHUK 2002, JOSHI et al. 2003, SCHMID et al. 2004). Makroskopisch ergeben die Gefäßneubildungen das Bild von solitär bis multifokal auftretenden rot-rotbraunen Tumoren. Die infektiösen tumorösen Veränderung sind reversibel. In der Regel kommt es zur Remission nach antibiotischer Therapie (KOEHLER und TAPPERO 1993).

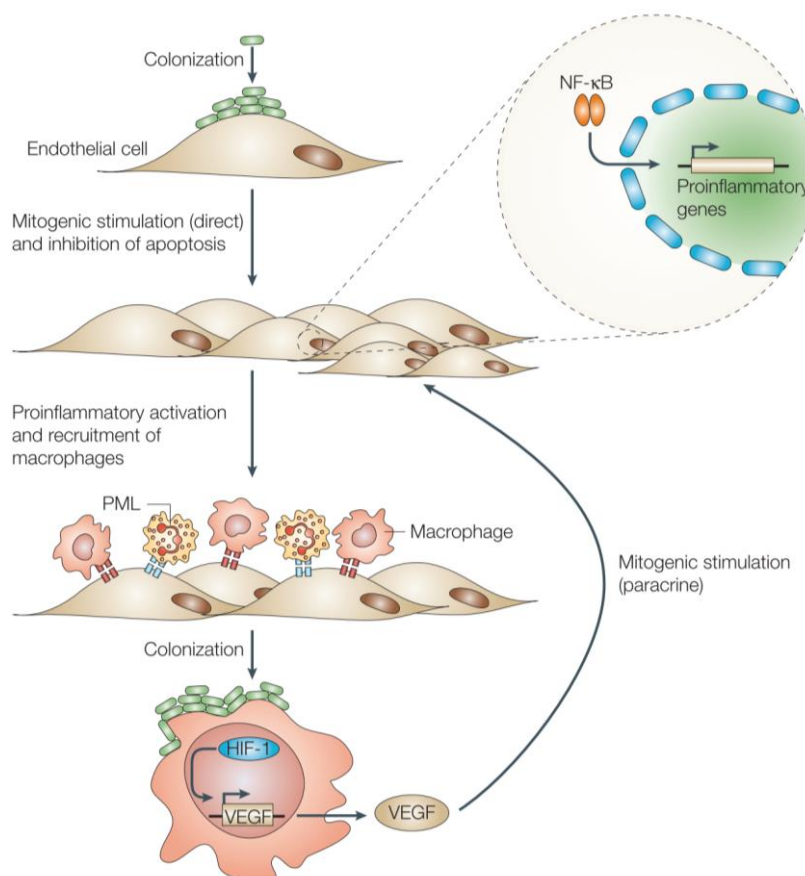


Abbildung 3: Modell der *Bartonella*-induzierten Vasoproliferation: Endothelzellen werden mit *Bartonellen* kolonisiert und führen zur Bildung von NF- κ B. Es kommt zur Migration von Makrophagen und anderen Lymphozyten. Bakterielle Besiedlung der Makrophagen induziert eine Hypoxie. Dadurch bedingte Aktivierung von HIF-1 und Hochregulierung der Expression von VEGF. Das führt zu einer parakrinen Stimulation der Endothelzellproliferation. PML, polymorphonukleäre Leukozyten. Adaptiert von (DEHIO 2005).

1.2.2.4 Immunmodulation

Die meisten *Bartonella*-Arten sind durch Stimulierung der IL-10-Sekretion zur aktiven Immunmodulation in der Lage (COUPER et al. 2008). Eine gesteigerte Sekretion von IL-10 konnte in Menschen, Katzen und Mäusen, die mit *B. henselae* oder *B. bacilliformis* infiziert waren, nachgewiesen werden (PAPADOPOULOS et al. 2001, VERMI et al. 2006, HUARCAYA et al. 2007, KABEYA et al. 2007, HUARCAYA et al. 2011). In *B. henselae* wurde nachgewiesen, dass *Bartonella* effector protein D (BepD, engl. = Bartonella-Effektor-Protein D) zu einer Aktivierung von Signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3, engl. = Signaltransduktor und Aktivator der Transkription 3) führt. Die STAT3 löst über den Januskinase-STAT-Signalweg die Sekretion von anti-inflammatorischem IL-10 und die Hemmung von pro-inflammatorischem TNF- α aus (SORG et al. 2020). Durch die erhöhte Konzentration des Interleukins wird die Funktion von T-Helferzellen, Monozyten, Makrophagen und dendritischen Zellen unterdrückt. Somit wird auch die Funktion des angeborenen Immunsystems gehemmt, was zu einer erheblichen Beeinträchtigung der adaptiven Immunantwort führt (COUPER et al. 2008). So wurde in mit *B. quintana* infizierten Menschen ein erhöhter IL-10-Spiegel und eine erniedrigtes Entzündungsniveau festgestellt (CAPO et al. 2003). Scheinbar ist diese Art der Immunmodulation ein wichtiger Pathogenitätsfaktor, der eine wichtige Rolle zur Aufrechterhaltung der Bakteriämie spielt. In IL-10-Knockout-Mäusen, die mit *B. birtlesii* infiziert wurden, konnte sich keine Bakteriämie etablieren (MARIGNAC et al. 2010).

Durch einen weiteren Mechanismus können sich *Bartonella* spp. der Immunantwort entziehen und somit das Immunsystem indirekt umgehen. Eine gezielte Variation von Antigenen (Phasenvariation von Oberflächenproteinen) hilft den Bakterien, im Wirt zu überleben (ROBERTSON und MEYER 1992, BARBOUR und RESTREPO 2000). Diese Veränderung betrifft meist Oberflächenproteine (Adhäsine, siehe *Tabelle 3*) und wurde am in-vivo-Tiermodell mit *B. quintana* nachgewiesen (ZHANG et al. 2004). In einer Studie wurden erhebliche Unterschiede in der Expression spezifischer Oberflächenproteine (BadA) sowohl zwischen den einzelnen Stämmen als auch innerhalb eines Stammes nachgewiesen. Eine Abhängigkeit von der geografischen Region oder der Art des Wirtes (Katze, Mensch) konnte nicht festgestellt werden. Vermutlich führten Phasenvariationen (= Ein- und Ausschalten der Expression eines bestimmten Phänotyps, hier vermutlich durch Frameshift Deletion) dazu, dass in fünf von 10

B. henselae Stämmen BadA exprimiert wurde, in vier Stämmen BadA nicht exprimiert wurde und in einem Stamm BadA nur in wenigen Bakterien zu finden war (RIESS et al. 2007).

1.2.2.5 Clearance von Bakterien

In immunkompetenten Wirten kommt es durch die Aktivierung der spezifischen Immunantwort nach einer gewissen Zeit zur Beseitigung der Bakterien (= Clearance, *B. tribocorum* im Rattenmodell 8-12 Wochen). Dabei spielt die Bildung von Immunglobulinen (IgG) eine wichtige Rolle. Diese richten sich gegen die oberflächlichen Antigene der frei im Blutstrom flottierenden Bakterien (KOESLING et al. 2001). In einigen Wirten scheint sich eine Antikörper-vermittelte Schutzimmunität gegen bestimmte *Bartonella* Spezies herauszubilden, die eine Reinfektion nach Clearance der Bakterien verhindert (GREENE et al. 1996, YAMAMOTO et al. 2003), aber offenbar nicht zu Kreuzimmunität führt (YAMAMOTO et al. 1998).

1.3 Epidemiologie

Bisher wurde *Bartonella* spp. in vielen verschiedenen Säuger-Arten und nicht Säugetier-Arten nachgewiesen. So fand man *Bartonella*-Arten beispielsweise in Berglöwen (*Puma concolor coryi* und *Puma concolorstanleyana*) und Pferden (*Equus ferus caballus* und *Equus caballus*) aus den USA, in westeuropäischen Rehen (*Capreolus capreolus*), in Fledermäusen aus Südeuropa und Afrika, in Belugas (*Delphinapterus leucas*) und in unechten Karettschildkröten (*Caretta caretta*) vor der Atlantikküste North Carolinas (ROTSTEIN et al. 2000, DEHIO et al. 2001, BERMOND et al. 2002, VALENTINE et al. 2007, JONES et al. 2008, MAGGI et al. 2008, KOSOY et al. 2010a, STUCKEY et al. 2017, ELSMO et al. 2018, REGIER et al. 2019).

1.3.1 Katzen

Die Katze scheint ein Hauptreservoir für *Bartonella* spp. in Europa zu sein (ÁLVAREZ-FERNÁNDEZ et al. 2018). In vielen umfangreichen Studien wurden hohe Prävalenzen in Hauskatzen und in streunenden Katzen Europas gefunden (siehe Anhang, *Tabelle 9*). Die alleinige Bestimmung von Seroprävalenzen führt dazu, dass die Tiere vernachlässigt werden, die zum Zeitpunkt der Probenentnahme bakteriämisch waren, aber keinen nachweisbaren Antikörpertiter aufweisen (CHOMEL et al. 1995). Studien, die diesen Umstand berücksichtigen und *Bartonella*-DNA mittels PCR nachweisen oder den Erreger kultivieren, stellen trotzdem immer noch moderate bis hohe Prävalenzen von *Bartonella* spp. in europäischen Katzen fest

(siehe Anhang, *Tabelle 9*). Auch weltweit können hohe Prävalenzen von *B. clarridgeiae*, *B. henselae* und *B. koehlerae* in Katzen nachgewiesen werden (siehe Anhang, *Tabelle 11*).

Einzelne Studien aus Europa können keinen statistisch relevanten Unterschied in der Seroprävalenz zwischen streunenden Katzen und Hauskatzen finden (CHOMEL et al. 2002). Doch die meisten europäischen und weltweiten Untersuchungen zeigen einen deutlich höheren Anteil *Bartonella*-positiver Katzen in der Gruppe der streunenden Tiere (KAMRANI et al. 2008, KIM et al. 2009, MANSUETO et al. 2012). Auch im Tierheim lebende Katzen sind signifikant häufiger seropositiv für *Bartonella* spp. als Katzen, die als Haustiere gehalten werden (ALVES et al. 2009). Man nimmt an, dass dies wahrscheinlich auf die stärkere Belastung mit Ektoparasiten von Tierheim-Katzen und streunenden Katzen zurückzuführen ist (CHOMEL et al. 1995, FOLEY et al. 1998).

1.3.2 Hunde

Ähnliche Zusammenhänge wurden in Hunden beobachtet. Auch der Hund scheint in Europa ein Hauptreservoirwirt für verschiedene *Bartonella* Spezies zu sein. In europäischen Hunden findet man vorwiegend *B. rochalimae*, *B. vinsonii berkhoffii* und *B. koehlerae* (ÁLVAREZ-FERNÁNDEZ et al. 2018). So sind 0,3 % bis 26,6 % der Hunde in Europa PCR-positiv und 1,1 % bis 40 % seropositiv für *Bartonella* spp. (Referenzen siehe *Tabelle 10*). Überdies können auch weltweit moderate bis hohe Prävalenzen von *Bartonella* spp. in Hunden nachgewiesen werden (siehe Anhang, *Tabelle 12*). Untersuchungen in Südamerika offenbaren, dass hier sogar mehr als die Hälfte der untersuchten Hunde seropositiv für *Bartonella* spp. sind (WEINBORN-ASTUDILLO et al. 2019).

Bei Untersuchungen von Hunden aus North Carolina stellte man fest, dass Tiere aus ländlichen Regionen mit einem stärkeren Floh und Zeckenbefall ein höheres Risiko hatten, seropositiv für *Bartonella* zu sein (PAPPALARDO et al. 1997).

1.3.3 Nager

Weiterhin werden moderate bis hohe Prävalenzen von *Bartonella* spp. in Nagetieren in Europa und weltweit gefunden (siehe Anhang, *Tabelle 8*). Studien in Wanderratten aus West- und Mitteleuropa zeigen, dass hier *B. tribocorum* die vorherrschende *Bartonella* Spezies ist. Es werden Prävalenzen von 23-35 % in Wanderratten aus West- und Mitteleuropa angegeben (OBIEGALA et al. 2019b). Generell können in Kleinnagern und Ratten aus Europa Prävalenzen

von 7 % bis 66 % (PCR) gefunden werden (siehe Anhang, *Tabelle 8*). Die dabei häufig nachgewiesenen *Bartonella* Spezies sind *B. taylorii*, *B. vinsonii subsp. vinsonii*, *B. henselae*, *B. birtlesii*, *B. rattimassiliensis*, *B. grahamii*, *B. elizabethae*, *B. tribocorum* und *B. coopersplainensis*. Wobei die fünf zuletzt genannten insbesondere in der Wanderratte und der Hausratte zu finden sind (CHESLOCK und EMBERS 2019). Von diesen sind *B. elizabethae*, *B. tribocorum* und *B. grahamii* als Zoonoseerreger bekannt (BREITSCHWERDT 2017).

In Ratten aus Thailand konnten sowohl in Läusen (*Polyplax* spp. and *Hoplopleura* spp., 57,1 %), als auch in Flöhen (*Xenopsylla cheopis*, 25,8 %), Milben (*Leptotrombidium* spp., *Ascoschoengastia* spp., 1,7 %) und Zecken (*Haemaphysalis* spp., 3,5 %) *Bartonella*-DNA nachgewiesen werden (KLANGTHONG et al. 2015, CHESLOCK und EMBERS 2019). Außerdem stellte man in den Ektoparasiten von *Bartonella*-positiven Nagern (19,4 %) signifikant höhere *Bartonella*-Prävalenzen als in Ektoparasiten von *Bartonella*-negativen Nagern (8,7 %) fest (KLANGTHONG et al. 2015).

1.3.4 Menschen

Trotz des Auftretens vieler verschiedener humanpathogener *Bartonella*-Arten, verursachen *B. henselae*, *B. bacilliformis* und *B. quintana* einen Großteil der Erkrankungen im Menschen (LAMAS et al. 2008, KAISER et al. 2011). Seroprävalenzen von *Bartonella* spp. in gesunden Blutspenden reichen von 2-6 % in den USA (REGNERY et al. 1992, ZANGWILL et al. 1993, JACKSON et al. 1996), 16 % - 32 % in Brasilien (PITASSI et al. 2015), 19,6 % in Ost China (SUN et al. 2010), 11,4 % auf Sizilien, Italien (MANSUETO et al. 2012) und 4 % in Schweden (HOLMBERG et al. 1999).

Personengruppen wie Veterinärmediziner, technische Mitarbeiter und Tierpfleger, die Reservoirwirten und Vektoren von *Bartonella* spp. besonders ausgesetzt sind, weisen scheinbar ein erhöhtes Infektionsrisiko auf (OLIVEIRA et al. 2010, MAGGI et al. 2011, LANTOS et al. 2014). In einer Studie von Lantos et al. wurde im Blut von 28 % der Veterinärmediziner und tiermedizinischen Fachangestellten *Bartonella*-DNA gefunden. Wogegen im Blut keiner Person in der Kontrollgruppe *Bartonella*-DNA nachzuweisen war (LANTOS et al. 2014). Oteo et al. stellten bei der Untersuchung von veterinärmedizinischen Fachpersonal in Spanien Seroreaktivität für *B. henselae*, *B. quintana* und/oder *B. vinsonii berkhoffii* in 11,2 – 56 % aller Untersuchten fest. Nur in 27 % aller Getesteten konnte keine Seroreaktivität gegen die getesteten Antigene nachgewiesen werden. Aus 7,9 % der Probanden konnte sogar DNA von

Bartonella spp. isoliert werden, obwohl alle Probanden symptomfrei waren (OTEO et al. 2017). *Bartonella henselae* soll außerdem zum Tod zweier Veterinärmediziner beigetragen haben (BREITSCHWERDT 2015).

Auch Katzen- und Hundebesitzer scheinen ein erhöhtes Infektionsrisiko zu besitzen. Die Übertragung von *B. henselae* steht sowohl bei Katzen, als auch bei Hunden im Zusammenhang mit Kratzverletzungen (KERET et al. 1998). Dabei haben Besitzer einer Katze, die ≤ 12 Monate alt ist, gegenüber Katzenbesitzern mit einer > 12 Monate alten Katze ein erhöhtes Infektionsrisiko für *B. henselae* (ZANGWILL et al. 1993). Eine Studie in Mitteleuropa (Deutschland) wies im Blutserum in fünf von 11 Hundebesitzern Anti-*B. henselae*-Antikörper nach (IgG, Titer: $4 \times 1:160$, $1 \times 1:320$). Obwohl die dazugehörigen Hunde seronegativ waren und dies nur wenige Probanden waren, gilt die Seroprävalenz von Hundehaltern in Mitteleuropa mit ca. 45 % als erhöht (vergleiche 1.3.4, Abs. 1 Seroprävalenzen in gesunden Blutspendern). Die niedrigen Antikörpertiter können Hinweis auf eine frühere Infektion mit *B. henselae* sein. Eine Kreuzreaktivität als Folge einer Exposition gegenüber anderen *Bartonella* spp. kann nicht ausgeschlossen werden (REGIER et al. 2019).

Als eine weitere Risikogruppe stellten sich Waldarbeiter (45,3 % seropositiv für *B. spp*) heraus (JURKE et al. 2015). Vermutlich wegen der arbeitsbedingten gesteigerten Exposition gegenüber Arthropoden und/oder Nagern. Diese gesteigerte Exposition gegenüber möglichen Vektoren trifft auch auf die Gruppe der Orientierungsläufer zu. In Schweden wurden 31 % aller Orientierungsläufer seropositiv für *B. elizabethae* getestet (MCGILL et al. 2001). Des Weiteren wird auch ein höheres Infektionsrisiko für Obdachlose, Alkoholiker und Drogenkonsumenten, die sich intravenös Substanzen verabreichen, beschrieben (JACKSON et al. 1996, SPACH et al. 1995). Die Seroprävalenz für *Bartonella* in Obdachlosen in Los Angeles (USA) betrug 12,5 % (SMITH et al. 2002). Höhere Seroprävalenzen wurden in Drogenkonsumenten, die sich intravenös Substanzen verabreichen, gefunden: 33 % in Baltimore (COMER et al. 1996), 39 % in Stockholm (MCGILL et al. 2003) und 46 % in New York (COMER et al. 2001). Dabei scheinen die Gruppe der Obdachlosen und intravenösen Drogenkonsumenten hauptsächlich mit *B. elizabethae* infiziert gewesen zu sein (COMER et al. 1996, FOLEY et al. 1998, COMER et al. 2001, MCGILL et al. 2003).

Bartonella kann verschiedene akute und chronische Erkrankungen in Hunden, Katzen und Menschen verursachen. Dabei fungieren in Europa v.a. Hunde, Katzen und Nager als

Hauptreservoirwirte (GUTIÉRREZ et al. 2015, ÁLVAREZ-FERNÁNDEZ et al. 2018). Ein Großteil der Forschungsarbeit und Publikationen bezieht sich auf den Nordamerikanischen Kontinent, obwohl die o.g. epidemiologischen Daten zeigen, dass *Bartonella* spp. als humanpathogener Infektionserreger in Europa, aber auch weltweit von Bedeutung ist (siehe Anhang Tab. 7-9).

1.4 *Bartonella* spp. in Menschen

Bartonella spp. kann zu unterschiedlichen Erkrankungen im Menschen führen. Tabelle 2 liefert eine Übersicht zu humanpathogenen und zoonotischen *Bartonella*-Arten und den möglichen Krankheitsbildern.

Der Mensch dient den humanpathogenen Erregern *B. bacilliformis* und *B. quintana* als Reservoir (DEHIO und SANDER 1999, DEHIO 2001, CHOMEL et al. 2003a). Etwa 3 % aller Endokarditis Fälle werden durch *Bartonella* spp. verursacht. Dabei spielen vor allem *B. quintana* und *B. henselae* eine wichtige Rolle (RAOULT 1996, RAOULT et al. 2003).

Die wichtigsten Krankheitsbilder im Menschen, die im Zusammenhang mit Bartonellen stehen, sind das Trench Fever (Grabenfieber), die Carrion's Disease (Carrion Krankheit) und die Cat-Scratch-Disease (Katzenkratzkrankheit).

1.4.1 Trench Fever

Das Trench Fever wird durch *B. quintana* verursacht (VINSON et al. 1969). Für Soldaten im Ersten Weltkrieg stellte es auf Grund mangelnder Hygiene ein ernsthaftes Problem dar (BASS et al. 1997). Eine Infektion geht sowohl mit rezidivierendem fünftägigem Fieber, als auch mit Kopf- und Gliederschmerzen einher (BASS et al. 1997). Die Übertragung erfolgt über den Vektor Körperlaus (*P. humanus corporis*) (BYAM und LLOYD 1919). Im Darmlumen der Läuse vermehren sich die Bakterien (VINSON et al. 1969) und werden mit den Läusefäzes ausgeschieden (WEIGL 1924, WEYER 1960, ITO und VINSON 1965, FOURNIER et al. 2001, FOURNIER et al. 2002). Eine Infektion erfolgt über Einkratzen des kontaminierten Läusekots (RAOULT und ROUX 1999). Durch Bildung einer Exopolysaccharid(EPS)-ähnlichen Matrix, entsteht eine biofilmartige Struktur (CARRON et al. 2006). Dies sorgt für eine hohe Tenazität von *B. quintana* in der fäkalen Umgebung (KOSTRZEWSKI 1949, SEKI et al. 2007).

Heute wird der Erreger vor allem in Obdachlosen und Drogenabhängigen gefunden, die die persönliche Hygiene vernachlässigen. In immungeschwächten Personen kann eine Infektion

eine Endokarditis oder eine BA verursachen. Wird eine Infektion nicht erkannt und behandelt, kann ein progressiver Verlauf auch bis zum Tod des Patienten führen (BASS et al. 1997).

1.4.2 Carrion's Disease

Die Carrion's Disease wird durch *B. bacilliformis* verursacht (TOWNSEND 1913). Das Endemiegebiet stellen die Hochtäler der Anden dar (MAGUINA et al. 2009). Erste Berichte vom Auftreten der Erkrankung lassen sich vermutlich auf die Zeit der Inka zurückdatieren (ALLISON et al. 1974). Die Übertragung erfolgt über den Vektor Sandmücke (TOWNSEND 1913). Sowohl aus dem Mitteldarm und Kot, als auch aus dem Rüssel der Sandmücke wurde *B. bacilliformis* isoliert (HERTIG 1942). Die Prävalenz ist in der Regenzeit von Januar bis Juni am höchsten (CACERES et al. 1997).

Nach einer Inkubationszeit von durchschnittlich 60 Tagen (MAGUINA et al. 2009) kommt es meist zu einem biphasischen Krankheitsverlauf. Es wird eine akute Phase (Oroya-Fieber) und eine chronische Phase (Verruga peruana) unterschieden (DEHIO 2005).

Erstere geht mit Bakteriämie, Fieber und z.T. tödlich verlaufender hämolytischer Anämie einher (IHLER 1996). In Erkrankten können bis zu 100 % der Erythrozyten mit *B. bacilliformis* infiziert sein (durchschnittlich 60 %). Dies kann durch eine immunologische Wirtsreaktion zu einer verheerenden hämolytische Anämie führen (MAGUINA et al. 2001, MAGUINA et al. 2009). Die Hämolysen wird durch die Eliminierung der infizierten Erythrozyten durch das MPS verursacht und geht häufig mit einer Lymphadenopathie, Hepato- und Splenomegalie einher (FISMAN 2000, JANKA 2007, MAGUINA et al. 2009). Weiterhin tragen Sekundärinfektionen (z.B. mit *Salmonella* spp.) infolge geschwächter Immunität der Patienten zu einer steigenden Mortalität bei (RICKETTS 1948, Peru Nationales Institut für Gesundheit 2000, MAGUINA et al. 2001). So wird eine Mortalität von 88 % in unbehandelten Patienten beschrieben, während die Mortalität in Patienten, die eine antibiotische Therapie erhalten, nahezu gegen Null geht (Peru Nationales Institut für Gesundheit 2000).

Die chronische Phase der Carrion Krankheit ist durch die Bildung vaskulärer Proliferationen gekennzeichnet, die sich innerhalb von 1-2 Monaten formieren und Monate bis Jahre persistieren können (BASS et al. 1997). Häufig treten Fälle von Verruga peruana auch ohne vorheriges Oroya Fieber auf (GARCIA et al. 1990).

1.4.3 Cat-Scratch-Disease

Die Cat-Scratch-Disease wird durch den Zoonoseerreger *B. henselae* verursacht, dessen Reservoirwirt die Katze ist (BREITSCHWERDT und KORDICK 2000, CHOMEL et al. 2004). Eine Übertragung erfolgt über die Fäzes des Katzenflohs, die durch Kratzen von Menschen oder Tieren, aber auch durch Tierbisse übertragen werden können (ZANGWILL et al. 1993, FOIL et al. 1998, KERET et al. 1998, GUPTILL 2003, MOSBACHER et al. 2011). Eine Übertragung durch einen Flohbiss scheint ebenso möglich zu sein (LUCEY et al. 1992, ZANGWILL et al. 1993, ROLAIN et al. 2003a). Bekannt ist, dass *B. henselae* unter in vitro Bedingungen durch *I. ricinus* übertragen werden kann (COTTÉ et al. 2008). Ebenso wurde *B. henselae* im Speichel infizierter Katzen nachgewiesen, was vermuten lässt, dass eine Infektion auch über einen Katzenbiss stattfinden kann (PARROW et al. 2009).

Der klassische Krankheitsverlauf der CSD ist durch das Auftreten von Papeln und Pusteln an der Kratzstelle 7 bis 12 Tage nach der Infektion gekennzeichnet (CARITHERS 1985, JACOMO et al. 2002). Es tritt eine regionale Lymphadenopathie ein bis drei Wochen nach Infektion auf, die sich erst nach Wochen bis Monaten zurückbildet (CARITHERS 1985). Meist treten granulomatöse Lymphadenopathien auf (SCHWEYER und FAYYAZI 2002, VERMI et al. 2006), aber teilweise kommt es auch zu Abszedierung in den Lymphknoten (CARITHERS 1985). Dies wird von unspezifischen Symptomen wie Fieber, Apathie, Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit und Splenomegalie begleitet. In der Regel zeigen Patienten mit der CSD innerhalb eines Jahres eine vollständige Rekonvaleszenz. Dennoch kann eine Infektion mit *B. henselae* mit untypischem klinischen Verlauf in seltenen Fällen tödlich enden (GERBER et al. 2002). Zu den atypischen Manifestationen der CSD zählen die immunvermittelte Enzephalitis (NOAH et al. 1995, GERBER et al. 2002), tumorale und pseudotumorale Massen im Brustkorb (MARKAKI et al. 2003, GODET et al. 2004), Pseudo Rhabdomyosarkom (MARR et al. 2003), Gelenks- und Knochenerkrankungen (z.B. Arthritis, Arthralgie, Osteomyelitis) (HAYEM et al. 1996, AL-MATAR et al. 2002, LEDINA et al. 2004), Endokarditis (DRANCOURT et al. 1996, RAOULT 1996, BROUQUI und RAOULT 2001) Glomerulonephritis (DRANCOURT et al. 1996) und Periodontitis (COLOMBO et al. 2002). In immungeschwächten Personen bilden sich Gefäßproliferationen in der Subcutis und blutgefüllte Zysten in Leber und Milz, was als Peliosis hepatis bezeichnet wird (SLATER et al. 1992, TAPPERO et al. 1993).

1.4.4 Human-pathogene, Ratten-assoziierte *Bartonella* spp.

Ratten wie *R. norvegicus* und *R. rattus* beherbergen eine Vielzahl von unterschiedlichen *Bartonella* Arten. Darunter sind einige nicht humanpathogene Spezies wie *B. queenslandensis*, *B. rattimassiliensis*, *B. rattaustraliani* und *B. doshiae*. Andere *Bartonella* spp. wie *B. elizabethae*, *B. tribocorum* und *B. grahamii* sind bekannte Zoonoseerreger (BREITSCHWERDT 2017).

Als Vektoren können Flöhe, Läuse, Milben und Zecken fungieren. Wobei erstere beiden bei der Übertragung auf den Menschen vermutlich eine wichtigere Rolle spielen. Denn in den auf Ratten parasitierenden Flöhen und Läusen (25,8 % und 57,1 %) konnte deutlich häufiger *Bartonella*-DNA gefunden werden, als in den auf Ratten parasitierenden Zecken und Milben (3,5 % und 1,7 %) (TSAI et al. 2010, KLANGTHONG et al. 2015).

Häufig verursachen humanpathogene Ratten-assoziierte *Bartonella* Arten, wie *B. tribocorum*, im Menschen eine unspezifische Symptomatik, die von Fieber und Apathie begleitet wird. Als Krankheitszeichen werden außerdem Kopfschmerzen, schmerzende Augen, Myalgie, Gliederschmerzen, Gelenkschmerzen, Vomitus, abdominaler Schmerz, Lymphadenopathie und Hautausschlag beschrieben (BHENGSRİ et al. 2010).

Weiterhin ist bekannt, dass eine Infektion mit *B. elizabethae* Endokarditis (DALY et al. 1993) und Neuroretinitis (ABDELHAKIM und RASOOL 2018) im Menschen verursachen kann. Der Haupt-Reservoirwirt dieser *Bartonella* Spezies ist die Wanderratte (*R. norvegicus*). Der Rattenfloh (*X. cheopis*) fungiert als Vektor bei der Übertragung zwischen Tier und Mensch (BREITSCHWERDT 2017).

Eine Neuroretinitis kann auch durch *B. grahamii* ausgelöst werden (KERKHOFF et al. 1999). Neben der Rötelmaus (*My. glareolus*) und Mäusen der Gattung *Apodemus* haben die Wanderratte (*R. norvegicus*) und die Hausratte (*R. rattus*) eine wichtige Funktion als Reservoirwirte inne. Der Nager-Floh (*C. nobilis*) ist vermutlich der Vektor (BREITSCHWERDT 2017).

Bartonella rattimassiliensis, *B. elizabethae* und *B. tribocorum* konnten in Patienten aus Thailand mit akut auftretendem Fieber und Apathie nachgewiesen werden (KOSOY et al. 2010b). Die beiden letzteren Ratten-assoziierten *Bartonella* spp. konnten ebenfalls in Patienten mit Lymphadenopathie und Fieber in Georgien gefunden werden (KANDELAKI et al. 2016). Bei Untersuchung der lokalen Nager-Population konnten hohe *Bartonella*-Prävalenzen

(PCR: 41,2 %, Kultur: 37,2 %) festgestellt werden (MALANIA et al. 2016). *Bartonella tribocorum* konnte weiterhin als pathogenes Agens in sechs Patienten mit unspezifischer Symptomatik aus Frankreich identifiziert werden (VAYSSIER-TAUSSAT et al. 2016).

1.5 *Bartonella* spp. in Hund und Katze

Hunde und Katzen können sowohl primäre Reservoirwirte als auch Zufallswirte für *Bartonella* spp. sein (siehe *Tabelle 4*). Aber nur einige von diesen *Bartonella* spp. sind in der Lage pathologische Veränderungen in Hunden und Katzen zu verursachen.

Tabelle 4: Darstellung von Reservoirwirten, Vektoren und tierischen Zufallswirten in Abhängigkeit von der *Bartonella* spp. nach (ÁLVAREZ-FERNÁNDEZ et al. 2018)

<i>Bartonella</i> Spezies	Reservoirwirt	Vektor	Zufallswirt
<i>B. bovis</i>	Hausrind (<i>Bos taurus</i>)	Stechfliegen, Zecken	Katze, Hund
<i>B. volans-ähnlich</i>	Gleithörnchen (Tribus <i>Pteromyini</i>)	Flöhe	Hund, Pferd
<i>B. clarridgeiae</i>	Katze (<i>Felis catus</i>)	Katzenfloh (<i>C. felis</i>) Zecken	Hund
<i>B. elizabethae</i>	Ratte (<i>R. norvegicus</i>)	Flöhe	Hund
<i>B. grahamii</i>	Nagetiere	Flöhe (<i>C. nobilis</i>)	Hund
<i>B. henselae</i>	Katze (<i>F. catus</i>), Hund (<i>Canis familiaris</i>)	Flöhe, Zecken	Hund
<i>B. koehlerae</i>	Katze (<i>F. catus</i>), Rennmäuse (<i>Meriones libycus</i>)	Flöhe	Hund
<i>B. quintana</i>	Mensch, Rennmäuse (<i>Meriones libycus</i>)	Körperlaus, Flöhe, Bettwanzen, Vogelmilbe	Katze, Hund, Affe
<i>B. rochalimae</i>	Hundeartige	Flöhe, Zecken	Hund
<i>B. vinsonii</i> subsp. <i>arupensis</i>	Nager	Hirschzecke (<i>I. scapularis</i>)	Hund
<i>B. vinsonii</i> subsp. <i>berkhoffii</i>	Kojote (<i>Canis latrans</i>), Hund (<i>Canis familiaris</i>), Fuchs (<i>Urocyon</i> spp.)	Zecken, <i>Pulex</i> spp.	
<i>B. washoensis</i>	Kalifornische Ziesel (<i>Spermophilus beecheyi</i>), Wildkaninchen (<i>Oryctolagus cuniculus</i>)	Flöhe, Zecken*	Hund
<i>Candidatus B. merieuxii</i>	Hund (<i>Canis familiaris</i>)	Flöhe	

1.5.1 *Bartonella* spp. in Hunden

Die Infektion eines Hundes mit *B. henselae* kann eine granulomatöse (DRUT et al. 2014) bis pyogranulomatöse Lymphadenopathie (MORALES et al. 2007), eine granulomatöse Hepatitis, Fieber (DRUT et al. 2014) und vermutlich auch Steatitis und Prostatitis (BALAKRISHNAN et al. 2014a) verursachen.

Weiterhin steht *B. henselae* im Verdacht bei der Genese von caninen Histiocytyomen beteiligt zu sein (PULTORAK et al. 2015). Ebenso wurden Peliosis hepatis-ähnliche Leberveränderungen in Hunden entdeckt, die vermutlich im Zusammenhang mit einer *B. henselae* und *B. clarridgeiae* Infektion stehen (GILLESPIE et al. 2003).

Außerdem wurden multiple erythematöse knötchenförmige Läsionen in Haut und Fußballen von *B. vinsonii* subsp. *berkhoffii* positiven Hunden (PCR) gefunden, die histologisch mit humaner BA identisch waren (YAGER et al. 2010). Es wird vermutet, dass letztere *Bartonella* spp. granulomatöse Rhinitis (PAPPALARDO et al. 2000) und granulomatöse Lungenveränderungen (PAPPALARDO et al. 2001), Uveitis anterior und Chorioretinitis (MICHAU et al. 2003), sowie Meningitis und Polyradikuloneuritis (MELLOR et al. 2006, CROSS et al. 2008) in Hunden hervorruft. Außerdem wurde *B. vinsonii* subsp. *berkhoffii* zusammen mit *B. henselae* in Hunden mit Polyarthritiden nachgewiesen (DE PAIVA DINIZ et al. 2009).

Eine Infektion mit *Bartonella* spp. kann zu Endokarditis führen (PESAVENTO et al. 2005). Dabei sind *Bartonella vinsonii* subsp. *berkhoffii* (BREITSCHWERDT et al. 1995), *B. clarridgeiae* oder *B. clarridgeiae*-ähnliche *Bartonella* spp. (MACDONALD et al. 2004) als infektiöses Agens in Hunden beschrieben worden. Neben der Endokarditis, konnten Myokarditis, sekundäre Arrhythmie und die Entstehung eines fulminanten kardiogenen Lungenödems beobachtet werden (BREITSCHWERDT et al. 1999, SMARICK et al. 2004).

Außerdem können Ergüsse in Abdomen, Thorax und Perikard im Rahmen einer Infektion mit *B. henselae* und *B. vinsonii* subsp. *berkhoffii* in Hunden auftreten (CHERRY et al. 2009). Des Weiteren wurden Lahmheit, Nasenausfluss, Epistaxis oder Splenomegalie im Zusammenhang mit einer Infektion mit *B. henselae*, *B. vinsonii* subsp. *berkhoffii* oder anderen *Bartonella* spp. beschrieben (BREITSCHWERDT et al. 2005, HENN et al. 2005).

Breitschwerdt et al. stellten in einer Studie mit 24 *B. vinsonii* subsp. *Berkhoffii* seropositiven Hunden eine Vielzahl unterschiedlicher Symptome fest (BREITSCHWERDT et al. 2004). *Tabelle 5* zeigt eine systematische Zusammenfassung der Befunde.

Bartonella spp. stehen weiterhin im Verdacht als Endotoxine im Gastrointestinaltrakt von Hausstaubmilben einen maßgeblichen Anteil an der Entstehung der allergischen Dermatitis des Hundes beizutragen (VALERIO et al. 2005, HUBERT et al. 2012).

Darüber hinaus haben Hunde, die seroreaktiv für *B. vinsonii* subsp. *berkhoffii* sind, ein höheres Risiko Antinukleare Antikörper zu entwickeln. Dieses Risiko steigt weiter an, wenn eine Seroreaktivität für einen weiteren Erreger, wie beispielweise *Ehrlichia canis*, besteht (SMITH et al. 2004).

Tabelle 5: Klinisch pathologische Befunde in *B. vinsonii* subsp. *berkhoffii* seroreaktiven Hunden nach (BREITSCHWERDT et al. 2004)

Allgemein Befinden	Lethargie, Gewichtsverlust, Anorexie/Inappetenz, Fieber
Bewegungsapparat	Myalgie, Arthralgie, Polyarthritis, Ataxie
Haut	erythematöse Makula, lymphozytär-plasmatische Vaskulitis, Alopezie
ZNS	Parese der HGM, Ataxie, Krampfanfälle
Auge	bilaterale anteriore Uveitis, multifokale Chorioretinitis, Hyphema (Petechien der Maulschleimhaut) Netzhautablösung (mit systemischer Hypertonie)
Herz	Endokarditis Mitralklappen, Kardiomyopathie neutrophile Myokarditis (mit Sepsis), ventrikulären Tachyarrhythmien, Myokardfibrose (mit Mineralisierung des linken Vorhofs, linken Ventrikels und der proximalen Aorta), kardiogenes progressiven Lungenödem
Blut	Sepsis, immunvermittelten hämolytischen Anämie/ Thrombozytopenie (IMHA/ITP), Neutrophile Leukozytose

1.5.2 *Bartonella* spp. in Katzen

Bisher weiß man, dass Katzen als Reservoirwirte bzw. Zufallswirte für *B. henselae*, *B. clarridgeiae*, *B. koehlerae*, *B. quintana* und *B. bovis* fungieren (siehe *Tabelle 3* (BOULOUIS et al. 2005, CHOMEL et al. 2006)). Infizierte Katzen entwickeln jedoch selten Symptome (CHOMEL et al. 1996). Man hat festgestellt, dass weder Fieber (LAPPIN et al. 2009), noch Lymphadenopathie (GLAUS et al. 1997) oder Stomatogingivitis (QUIMBY et al. 2008, DOWERS et al. 2010) mit einer *Bartonella* Infektion korrelieren. Auch das Auftreten neurologischer Symptome kann nicht eindeutig mit einem seropositiven *Bartonella*-Befund verbunden werden (PEARCE et al. 2006, LEIBOVITZ et al. 2008).

Dennoch konnte nach experimenteller Infektion junger Katzen (ca. 12 Wochen) mit *B. henselae* ein milder Krankheitsverlauf mit Fieber, geringgradiger bis mittelgradiger Anämie und milder neurologischer Symptomatik beobachtet werden. Dieser war nach 48-72 Stunden selbst limitierend (GUPTILL et al. 1997).

In speziell gezüchteten pathogenfreien Katzen konnte nach i.v. Infektion mit *B. henselae* oder *B. clarridgeiae* eine lymphozytäre Cholangitis/Pericholangitis, lymphozytäre Hepatitis, lymphoplasmatische Myokarditis und interstitielle lymphozytäre Nephritis nachgewiesen werden (KORDICK et al. 1999).

Unter natürlichen Bedingungen verlaufen die meisten Infektionen jedoch nur mit minimaler Symptomatik oder sogar asymptomatisch. Als sogenannte Tarnkappen-Pathogene (engl. Stealth-Pathogens) ist es den *Bartonella* spp. so möglich den Wirt über einen längeren Zeitraum beinahe unbemerkt zu schädigen (KORDICK und BREITSCHWERDT 1998).

Die meisten klinischen Fallberichte, die sich mit *Bartonella* spp. Infektionen von Katzen beschäftigen, berichten über das Auftreten von Endokarditis (MALIK et al. 1999, CHOMEL et al. 2003b)) oder Uveitis (LAPPIN et al. 2000) bedingt durch *B. henselae*. Vereinzelt existieren Berichte über eine *Bartonella*-bedingte Osteomyelitis in Katzen, beispielsweise im Zusammenhang mit *B. vinsonii* subsp. *berkhoffii* (VARANAT et al. 2009).

1.6 Nachweis

1.6.1 Kultur

Bartonella spp. kann auf einem 5%igen defibrinierten Kaninchen- oder Schafblutagar und bei 35 °C (außer *B. bacilliformis*; 28°C) in einer Kammer mit hoher Luftfeuchtigkeit und 5 % CO₂-Konzentration angezüchtet werden. Dies erfordert eine Inkubationszeit von 10-56 Tagen (BREITSCHWERDT 2008). Ein beschleunigtes Wachstum vom *Bartonella* spp. wurde in einer Kombination aus Schneider's Drosophila Powder Medium, 10 % Fetalem Kälberserum und Saccharose 5 % (Gew./Vol.) beobachtet (RIESS et al. 2008).

Zur Kultivierung von *Bartonella* spp. können Blut, Liquor, pleural und peritoneal Ergüsse (WEEDEN et al. 2017), Gelenkflüssigkeit (DE PAIVA DINIZ et al. 2009) und Gewebebiopsien (LEE et al. 2015) verwendet werden. Die Proben sollten in phosphatgepufferter steriler Kochsalzlösung kühl gelagert und transportiert werden. Die Kultivierung sollte innerhalb von vier Stunden nach Probenentnahme erfolgen (GRESSNER 2019). Aufgrund der anspruchsvollen Kultivierung schließt ein negatives Ergebnis eine *Bartonella* spp. Infektion nicht aus (BREITSCHWERDT und KORDICK 2000, BURZO et al. 2017). Die Kultivierung ist erfolgreicher, wenn man innerhalb einer Woche drei Blutproben anstelle von einer einzelnen Blutprobe untersucht (PULTORAK et al. 2013), da es während des Infektionsverlaufs zu einer rezidivierenden Bakteriämie von *Bartonella* spp. kommt (KORDICK und BREITSCHWERDT 1997, KORDICK et al. 1999).

1.6.2 PCR

Eine weitere Methode zur Diagnostik von *Bartonella*-Antigenen stellt die PCR dar, die auf die Vervielfältigung der 16S rRNA Gen oder 16S – 23 rRNA intergenic spacer Region (ITS) abzielt (ROUX und RAOULT 1995). Dazu erfolgt zuerst eine DNA-Extraktion aus Blut, Liquor, Gelenkflüssigkeit, Urin, Thorax-, Pleura-, Peritonealerguss, Seromflüssigkeit, Speichel, Bakterienkulturen, Mundabstrichen oder Gewebeproben wie Leber, Milz, Bauchspeicheldrüse, Lymphknoten, Knochenmark, Lunge oder Herz (DUNCAN et al. 2007b, NAMEKATA et al. 2010, PENNISI et al. 2010, PÉREZ et al. 2011, VARANAT et al. 2011).

Eine Anreicherung in *Bartonella* Alpha Proteobacteria Growth Medium (BAPGM) vor der PCR kann hilfreich sein, um die Sensitivität der PCR Testung zu erhöhen (CADENAS et al. 2007, DUNCAN et al. 2007a, PÉREZ et al. 2011). Die Anreicherung erfolgt im flüssigen BAPGM für

mindestens sieben Tage. Dabei handelt es sich um ein modifiziertes flüssiges Kulturmedium, das aus Insektenproteinen hergestellt wird. Anschließend wird eine hochsensitive PCR durchgeführt (CADENAS et al. 2007, DUNCAN et al. 2007a).

Eine Kultivierung aller PCR-positiven Proben wird als zuverlässiger Nachweis von lebenden *Bartonella* spp. empfohlen (GUTIÉRREZ et al. 2017).

1.6.3 Serologie

Eine Diagnosestellung bzw. Ausschluss einer *Bartonella* spp. Infektion über Antikörpertestung gestaltet sich auf Grund der niedrigen Sensitivität meist schwierig, da in den meisten caninen und humanen Patienten mit einer *Bartonella*-Bakteriämie keine Antikörper gegen *Bartonella* spp. gefunden wurden (MAGGI et al. 2011, PÉREZ et al. 2011). Nur selten können Antikörper gegen *Bartonella* spp. in gut gepflegten Hunden nachgewiesen werden (PAPPALARDO et al. 1997, BALAKRISHNAN et al. 2014b, YANCEY et al. 2014). Auch bei Katzen ist ein alleiniger Antikörpernachweis gegen *B. henselae* nicht sinnvoll, da die meisten Katzen (insbesondere streunende Katzen) gegen *B. henselae* seropositiv sind (CHOMEL et al. 1995). Untersuchungen von pathologisch veränderten Körperflüssigkeiten, wie beispielsweise dem Kammerwasser, sind ebenfalls von diagnostischer Bedeutung (FONTENELLE et al. 2008). Dennoch kann ein mindestens vierfacher Antikörperanstieg im Blutserum innerhalb von zwei bis drei Wochen als Hinweis auf die Serokonversion und zur Bestätigung einer akuten Infektion herangezogen werden (BREITSCHWERDT 2017). Für den Nachweis von Antikörpern sollte Serum oder Plasma verwendet werden. Proben sind gekühlt bei +4 °C bis zu zwei Wochen haltbar und können bei -20 °C über Monate bis Jahre aufbewahrt werden (GRESSNER 2019).

1.6.4 Immunhistochemie

Ein Erregernachweis kann außerdem über eine direkte Visualisierung der *Bartonella* spp. über histologische Färbungen und Techniken, wie z.B. die Warthin-Starry-Färbung oder die Immunhistochemie, erfolgen (PROCOP und WILSON 2001, VARANAT et al. 2012). Der Vorteil dieser Nachweismethoden liegt in der direkten Identifikation der Erreger in der pathologisch veränderten Gewebestruktur (CAPONETTI et al. 2009, BUCHMANN et al. 2010, PACHIRAT et al. 2011, ROSSI et al. 2015). Eine besonders schnelle und einfache Variante des Erregernachweises stellt ein Immunoassay mit zwei spezifischen monoklonalen Antikörpern (MAb) dar. So kann *B. henselae* innerhalb der Erythrozyten lokalisiert und mit Hilfe von direkter Fluoreszenz dargestellt werden (ROLAIN et al. 2001).

1.7 Behandlung

Viele akut mit *Bartonella* spp. Infizierte sind in der Lage die Bakterien zum Zeitpunkt der Erstinfektion immunologisch zu eliminieren. Die Infizierten sind symptomlos und es bedarf keiner Therapie. Kommt es zu einer persistierenden Bakteriämie, ist eine Antibiotikatherapie über einen Zeitraum von 4-6 Wochen das Mittel der Wahl zur Behandlung der Erkrankung (BREITSCHWERDT 2017). Wegen des Mangels an Daten aus kontrollierten Wirksamkeitsstudien konnte bisher ein Goldstandard zur Wahl der Antibiotika weder für den Menschen, noch für Hunde und Katzen etabliert werden (BRUNT et al. 2006, BREITSCHWERDT et al. 2010, PRUTSKY et al. 2013, BREITSCHWERDT 2014). *Tabelle 6* gibt einen Überblick über die möglichen Antibiotikaprotokolle zur Therapie von Menschen, Hunden und Katzen. Eine Antibiotika-Therapie sollte nur bei bestätigter Infektion erfolgen (BREITSCHWERDT 2014, ÁLVAREZ-FERNÁNDEZ et al. 2018). Bei negativen Testergebnis und bestehendem klinischem Verdacht auf Bartonellose, kann eine Kultur/PCR in zwei bis drei Wochen wiederholt werden (ÁLVAREZ-FERNÁNDEZ et al. 2018).

Auf Grund des Persistierens in der primären Nische (SEUBERT et al. 2001) ist eine vollständige Elimination von *B. henselae* durch die Antibiotikatherapie scheinbar nicht möglich (GREENE et al. 1996, KORDICK und BREITSCHWERDT 1997, BRUNT et al. 2006, GUPTILL 2010). Daher und wegen der weltweit kritischen Resistenzlage von Antibiotika wird von einer routinemäßigen Antibiotikatherapie von gesunden bakteriämischen Katzen abgeraten. Ausnahmen bilden bakteriämisch Tiere, die in einem Haushalt mit immungeschwächten Erwachsenen oder Kleinkindern leben. Dann wird neben der antibiotischen Behandlung eine regelmäßige Anwendung von Antiparasitika empfohlen, um das Vektorexpositionsrisiko zu senken (BREITSCHWERDT 2014).

Es ist ratsam, den Behandlungserfolg zu überwachen. Dazu kann eine PCR mit oder ohne vorhergehender BAPGM zwei bis sechs Wochen nach Therapieende oder ein gesunkener AK-Titer nach drei bis sechs Monaten herangezogen werden (BREITSCHWERDT et al. 2010, BREITSCHWERDT 2014).

Tabelle 6: Antibiotikaprotokolle in Mensch, Hund und Katze in Abhängigkeit von Krankheitssymptomen und *Bartonella* spp.

Symptome / <i>Bartonella</i> spp.	Antibiotika	Dosierung/ Verabreichungsdauer	Referenz
KATZE			
Bakteriämie / <i>B. henselae</i>	Enrofloxacin	22,7 mg p.o. q 12 h/ 4-6 Wo.	(BREITSCHWERDT 2014, KORDICK et al. 1997)
	Doxycyclin	25 mg p.o. q 12 h/ 4-6 Wo.	(BREITSCHWERDT 2014, KORDICK et al. 1997)
Bakteriämie und Uveitis / <i>Bartonella</i> spp.	Doxycyclin + Pradofloxacin	5 mg/kg p.o. q 12 h/ 4–6 Wo. + 5 mg/kg p.o. q 12 h/ 4–6 Wo.	(BREITSCHWERDT 2014, BISWAS et al. 2010)
	Doxycyclin	10 mg/kg p.o. q 12– 24 h/4–6 Wo.	(LAPPIN und BLACK 1999)
Endokarditis/ <i>B. henselae</i>	Marbofloxacin + Azithromycin	5 mg/kg p.o. q 24 h/ 6 Wo. + 10 mg/kg p.o. q 24 h/ 7 Tage, dann q 48 h/ 6 Wo.	(PEREZ et al. 2010)
Osteomyelitis und Polyarthritits/ <i>B. vinsonii subsp. berkhoffii</i>	Amoxicillin-Clavulansäure + Azithromycin	62,5 mg p.o. q 12 h/ 2 Mon. + 10 mg/kg p.o. q 48 h/ 3 Mon.	(VARANAT et al. 2011)
HUND			
Vaskulitis der Milzgefäße, Thrombose und Infarkt/ <i>B. henselae</i>	Doxycyclin + Trimethoprim-sulfamethoxazol	5–10 mg/kg p.o. q 12 h/ 4 Wo. + 23 mg/kg, p.o. q 12 h/ 6 Wo.	(FRIEDENBERG et al. 2015)
Polyarthritits/ <i>Bartonella</i> spp.	Doxycyclin + Enrofloxacin	5–15 mg/kg p.o. q 12 h + 5 mg/kg p.o. q 12 h/ 4–6 Wo.	(BREITSCHWERDT 2014)
Neurologische und okkuläre Pathologien/ <i>Bartonella</i> spp.	Doxycyclin + Rifampicin	5–10 mg/kg p.o. q 12 h + 5 mg/kg p.o. q 24 h/ 4-6 Wo.	(BREITSCHWERDT 2014)
Endokarditis/ <i>B. koehlerae</i>	Ampicillin + Enrofloxacin	22 mg/kg p.o. q 8 h + 5 mg/kg p.o. q 12– 24 h/ 4–6 Wo.	(TABAR et al. 2017)
Hämangioperizytom/ <i>B. vinsonii subsp. berkhoffii</i>	Enrofloxacin	5 mg/kg p.o. q 12 h/ 4–6 Wo.	(BREITSCHWERDT et al. 2009)

Symptome / <i>Bartonella</i> spp.	Antibiotika	Dosierung/ Verabreichungsdauer	Referenz
MENSCH			
CSD / <i>B. henselae</i>	Azithromycin*	10 mg/kg p.o. q 24 h, ab Tag 2-5 5 mg/kg p.o. q 24 h	(BASS et al. 1998)
	Rifampin/ Ciprofloxacin/ Trimethoprim- Sulfamethoxazol/ Gentamicin	Dosierung/ Verabreichungsdauer nicht angegeben	(MARGILETH 1992)
CSD mit Neuroretinitis / <i>B. henselae</i>	Doxycyclin + Rifampin	100 mg/ Erwachsener + 300 mg/ Erwachsener p.o. q 12 h/ 4-6 Wo.	(REED et al. 1998)
CSD mit Fieber und granulomatöser Hepatitis, Splenitis / <i>B.</i> <i>henselae</i>	Rifampin	15-20 mg/kg*d i.v./p.o. q 12 h/ 14 Tage	(ARISOY et al. 1999)
	Gentamicin	7,5 mg/kg*d i.v. q 8 h/ 14 Tage	
	Trimethoprim- Sulfamethoxazol	12 mg/kg*d p.o. q 12 h/ 10-21 Tage	
	Rifampin + Gentamicin	20 + 12 mg/kg*d p.o. q 12 h/ 14 Tage	
	Rifampin + Trimethoprim- Sulfamethoxazol	15 + 7,5 mg/kg*d q 12 h + q 8 h/ 13 Tage i.v., dann 7 Tage p.o. + 10 Tage i.v.	
Bakteriämie/ <i>B. quintana</i>	Gentamicin + Doxycyclin	3 mg/kg i.v. q 24 h/ 14 Tage + 200 mg/ Erwachsener p.o. q 24 h/ 28 Tage	(FOUCAULT et al. 2003)
	Gentamicin + Doxycyclin	3 mg/kg p.o. q 24 h/ 2 Wo. + 200 mg/ Erwachsener p.o. q 24 h/ 4 Wo.	(FOUCAULT et al. 2002)
Endokarditis / <i>B. quintana</i>	Aminoglykosid- Antibiotika + β -Lactam- Antibiotika /Rifampin/ Doxycyclin	Dosierung/ Verabreichungsdauer nicht angegeben	(RAOULT et al. 2003)

Symptome / <i>Bartonella</i> spp.	Antibiotika	Dosierung/ Verabreichungsdauer	Referenz
Bazilläre Angiomatose + HIV/ <i>B. quintana</i> und <i>B. henselae</i>	Erythromycin	Dosierung nicht angegeben/ 19 Tage – 13 Wo.	(PLETTENBERG et al. 2000)
	Cefuroxim	Dosierung nicht angegeben/ 3 Wo.	
	Doxycyclin	Dosierung nicht angegeben/ 5 Tage – 34 Wo.	
	Amoxicillin	Dosierung nicht angegeben/ 3 Wo.	
	Imipenem	Dosierung nicht angegeben/ 13 Tage	
Bazilläre Angiomatose + Peliosis hepatis + HIV/ <i>B. quintana</i>	Erythromycin	500 mg/ Erwachsener p.o. oder i.v. q 6 h/ 3- 4 Mon.	(KOEHLER und TAPPERO 1993)
	Doxycyclin	100 mg/ Erwachsener p.o. q 12 h/ 3-4 Mon.	
Carrion's disease, Akute (Oroya Fieber) Phase/ <i>B.</i> <i>bacilliformis</i>	Chloramphenicol oder Chloramphenicol + Penicillin/ Ampicillin /Cephalexin / Dicloxacillin /Clindamycin /Trimethoprim- Sulfamethoxazol/ Gentamicin /Ceftriaxon	50-75 mg/kg*d p.o./i.v. q 6 h/ 10–14 Tage	(MAGUINA et al. 2001)
	Ampicillin	Dosierung nicht angegeben/ 10–14 Tage	
	Norfloxacin	Dosierung nicht angegeben/ 10–14 Tage	
	Ciprofloxacin	500 mg q 12 h p.o. / 7–10 Tage	
Carrion's disease, Chronische Phase/ <i>B.</i> <i>bacilliformis</i>	Streptomycin	15 mg/kg q 24h i.m. /10 Tage	(MAGUINA et al. 2001)
	Rifampin	10 mg/kg q 24h p.o. /10–14 Tage	

* Azithromycin sollte auf Grund der raschen Resistenzentwicklung nicht das Antibiotikum erster Wahl sein (BREITSCHWERDT 2014)

2. Rodentia (Nagetiere)

2.1 Taxonomie und Bedeutung

Ratten und Wühlmäuse sind systematisch dem Reich der *Animalia* (Tiere), der Klasse der *Mammalia* (Säugetiere) und der Ordnung der *Rodentia* (Nagetiere) zuzuordnen. Mit ca. 2.300 Arten und über 400 Gattungen weist die Ordnung der *Rodentia* den größten Artenreichtum und die weiteste Verbreitung unter den Säugetieren auf. Diese Ordnung stellt über 40 % der Arten der *Mammalia*. Sowohl Ratten als auch Wühlmäuse gehören zur Überfamilie der *Muroidea* (Mäuseartige, > 1500 Arten), welche die größte Teilgruppe der *Rodentia* darstellt. Die Ratten lassen sich weiter der Familie der Langschwanzmäuse (*Muridae*) und Unterfamilie der Altweltmäuse (*Murinae*) zuordnen, während die Wühlmäuse zur Familie der Wühler (*Cricetidae*) und Unterfamilie der Wühlmäuse (*Arvicolinae*) gezählt werden können (WILSON 2005, WESTHEIDE und RIEGER 2009). *Tabelle 7* gibt einen detaillierten Überblick über die Systematik von Wanderratte (*Rattus norvegicus*), Farbratte (*Rattus norvegicus forma domestica*), Hausratte (*Rattus rattus*), Schermaus (*Arvicola amphibius*) und Bisamratte (*Ondatra zibethicus*).

Viele Arten der Nagetiere gehören zu den Kulturfolgern des Menschen und weisen somit eine weltweite Verbreitung auf. Sie erlangen vor allem eine negative gesellschaftliche Bedeutung als Agrarschädlinge und Reservoirwirte von Humanpathogenen. Dennoch sind Laborratten und -mäuse, Meerschweinchen und Goldhamster in wissenschaftlichen Versuchstierhaltungen unabdingbar für Forschung und Entwicklung. Nur wenige Arten der Nagetiere werden in unterschiedlichen Kulturkreisen zum Verzehr gejagt oder gezüchtet wie z.B. Meerschweinchen in den Anden (PERRY und FETHERSTON 1997, PIMENTEL et al. 2000, 2001, WESTHEIDE und RIEGER 2009).

Tabelle 7: Systematik von Wanderratte (*Rattus norvegicus*), Farbratte (*Rattus norvegicus forma domestica*), Hausratte (*Rattus rattus*), Ostschermaus (*A. amphibius*) und Bisamratte (*Ondatra zibethicus*)

Unterstamm:	Wirbeltiere (<i>Vertebrata</i>)			
Überklasse:	Kiefermäuler (<i>Gnathostomata</i>)			
Reihe:	Landwirbeltiere (<i>Tetrapoda</i>)			
ohne Rang:	Amnioten (<i>Amniota</i>)			
ohne Rang:	Synapsiden (<i>Synapsida</i>)			
Klasse:	Säugetiere (<i>Mammalia</i>)			
Unterklasse:	Höhere Säugetiere (<i>Eutheria</i>)			
Überordnung:	<i>Euarchontoglires</i>			
Ordnung:	Nagetiere (<i>Rodentia</i>)			
Unterordnung:	Mäuseverwandte (<i>Myomorpha</i>)			
Überfamilie:	Mäuseartige (<i>Muroidea</i>)			
Familie:	Langschwanzmäuse (<i>Muridae</i>)		Wühler (<i>Cricetidae</i>)	
Unterfamilie:	Altweltmäuse (<i>Murinae</i>)		Wühlmäuse (<i>Arvicolinae</i>)	
Tribus:	<i>Rattini</i>		<i>Arvicolini</i>	<i>Ondatrini</i>
Gattung:	Ratten		Schermäuse	<i>Ondatra</i>
Art:	Wanderratte (<i>Rattus norvegicus</i>) Farbratte (<i>Rattus norvegicus forma domestica</i>)*	Hausratte (<i>Rattus rattus</i>)	Ostschermaus (<i>A. amphibius</i> ; Syn.: <i>A. terrestris</i>)	Bisamratte (<i>Ondatra zibethicus</i>)

* Züchtung aus der Wanderratte

2.2 Verbreitung, Morphologie, Lebensweise, Reservoirfunktion

2.2.1 Ratten (*Muridae*)

2.2.1.1 Wanderratte (*Rattus norvegicus*)

Die Wanderratte (*R. norvegicus*) stammt ursprünglich aus dem nördlichen China und ist scheinbar erst seit dem 16. Jh. in Europa heimisch (PUCKETT et al. 2016). Sie besiedelt beinahe den gesamten europäischen Kontinent. Hier hat sie die Hausratte (*R. rattus*) bis ins 20. Jh. hinein fast vollständig verdrängt (NIETHAMMER 1978, WESTHEIDE und RIEGER 2009).

Die Wanderratte ist mit einer Kopf-Rumpf-Länge (KRL) von ca. 28 cm und einem Gewicht von ca. 500 g größer als die Hausratte. Der Schwanz ist i.d.R. kürzer als der Körper und die Ohren sind im Vergleich zu *R. rattus* kleiner. Die Wanderratte ist omnivor, kann aber unter bestimmten Bedingungen karnivor werden. Sie lebt in Großfamilien, Sippen oder Rudeln mit komplexen Sozialverbänden von bis zu 60 Tieren (HAUER et al. 2009, WESTHEIDE und RIEGER 2009).

Wanderratten leben als Kommensalen des Menschen in oder bei Wohnhäusern, Industrieanlagen, Tierhaltungen, Gehöften. Dort besiedeln sie Keller, Schleusen, Abflussgräben, Zwischenböden, Kohlehaufen, Dungsammelstätten, Müll- und Sperrgutplätze (GERBER 1952). Sie sind sehr anpassungsfähig und können im Unterschied zur Hausratte auch ohne menschliche Einflüsse überleben, indem sie Erdbauten oder vorgegebene Hohlraumssysteme besiedeln (WESTHEIDE und RIEGER 2009).

Die Wanderratte ist ein mögliches Reservoir für *Leptospira interrogans*, *Staphylococcus aureus*, *Streptobacillus moniliformis*, *Pasteurella pneumotropica*, *Clostridium sordelli*, *Bacillus cereus*, *Yersinia pestis*, *Y. enterocolitica*, *Y. pseudotuberculosis*, *Bartonella* spp., *Rickettsia typhi*, *Borrelia afzelii*, *Borrelia spielmanii*, *Seoul Hantavirus*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Microsporium gypseum*, *Trypanosoma lewisi*, *Cryptosporidium parvum*, *Angiostrongylus cantonensis* (KANEKO et al. 1978, CARTER und CORDES 1980, TSELENTIS et al. 1996, MATUSCHKA et al. 1997, PERRY und FETHERSTON 1997, QUY et al. 1999, MATTHIAS et al. 2008, MEERBURG et al. 2009, RICHTER et al. 2011, JULIUS et al. 2012, MOREIRA et al. 2013, HIMSWORTH et al. 2015, ROUFFAER et al. 2017).

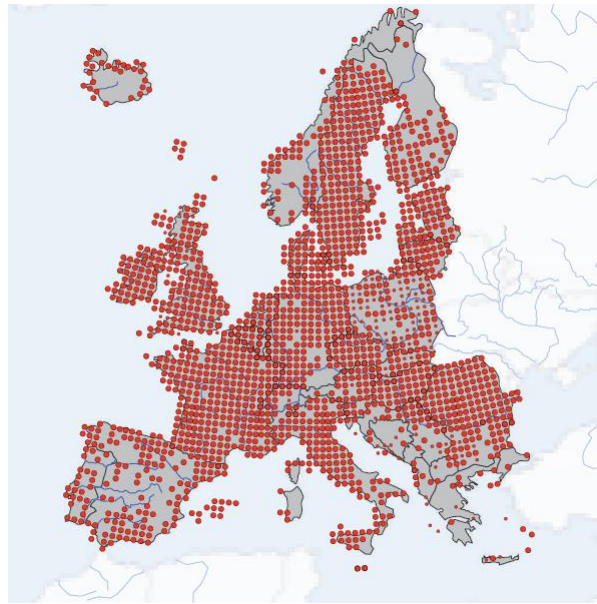


Abbildung 4: Verbreitung der Wanderratte (*R. norvegicus*) in Europa aus (HAUER et al. 2009)

2.2.1.2 Hausratte (*Rattus rattus*)

Die genauen Ursprünge der Hausratte (*R. rattus*) sind heute nicht mehr genau nachvollziehbar. Man nimmt an, dass sie aus der malaysischen Region stammt (WESTHEIDE und RIEGER 2009).

Als Kulturfolger des Menschen ist die Hausratte weltweit verbreitet, kommt aber in Europa nur inselartig vor und konzentriert sich hier vorwiegend auf Mittel-, Süd- und Westeuropa. Auf Grund der klimatischen Bedingungen taucht die wärmeliebende Hausratte in Nordeuropa nur selten auf. Zwischen dem 18. und 20. Jh. wurde die Hausratte sukzessive von der Wanderratte verdrängt. Hausratten besiedeln vor allem Markthallen, Mühlen, Speicher, Anlagen industrieller Tierproduktion, Lebensmittellager, Wohn- und Stallgebäude (HAUER et al. 2009, WESTHEIDE und RIEGER 2009).

Die Hausratte ist mit einer KRL von ca. 23 cm und einem Gewicht von etwa 260 g wesentlich zierlicher als die Wanderratte (WESTHEIDE und RIEGER 2009). Weitere Unterscheidungsmerkmale der Hausratte zur Wanderratte sind der längere Schwanz (Schwanzlänge häufig größer als KRL) und die größeren Ohren. Es werden drei Farbtypen unterschieden: der wildfarbene *alexandrinus*-Typ, der schiefergraue *rattus*-Typ und der weißbäuchige *frugivorus*-Typ. Wie die Wanderratte ist auch die Hausratte omnivor. Nur in seltenen Fällen konvertiert sie zur karnivoren Ernährungsweise. Ähnlich der Wanderratte lebt sie in komplexen Sozialverbänden in Großfamilien, Sippen oder Rudeln (WESTHEIDE und RIEGER 2009, HAUER et al. 2009).

Die Hausratte dient unterschiedlichen Erregern als Reservoir. Zu diesen gehören *Leptospira interrogans*, *Staphylococcus aureus*, *Streptobacillus moniliformis*, *Pasteurella pneumotropica*, *Clostridium sordelli*, *Bacillus cereus*, *Y. pestis*, *Y. enterocolitica*, *Rickettsia typhi*, *Borrelia afzelii*, *Anaplasma phagocytophilum*, *Bartonella* spp., *Seoul Hantavirus*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Microsporium gypseum*, *Trypanosoma lewisi* und *Angiostrongylus cantonensis* (KANEKO et al. 1978, CARTER und CORDES 1980, MATUSCHKA et al. 1997, PERRY und FETHERSTON 1997, QUY et al. 1999, MATTHIAS et al. 2008, MEERBURG et al. 2009, RICHTER et al. 2011, JULIUS et al. 2012, MOREIRA et al. 2013, STUEN et al. 2013, HIMSWORTH et al. 2015, PENICHE-LARA et al. 2015).

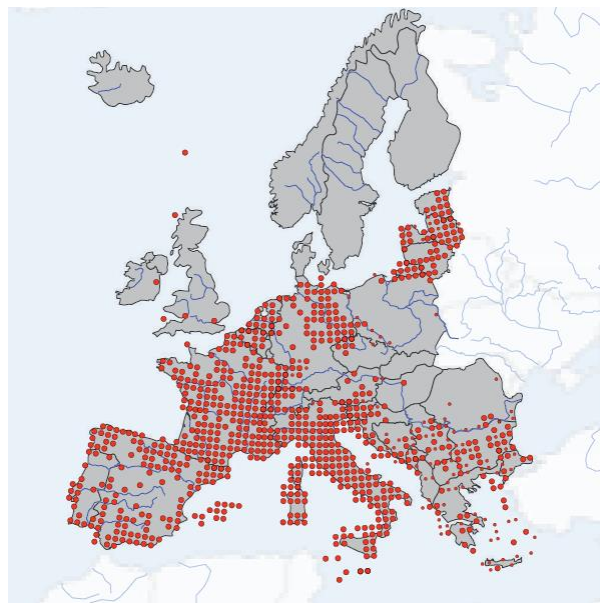


Abbildung 5: Verbreitung der Hausratte (*R. rattus*) in Europa aus (HAUER et al. 2009)

2.2.1.3 Farbratte (*Rattus norvegicus forma domestica*)

Die Farbratte oder Laborratte wurde ca. vor 120 Jahren zum Zwecke der Versuchstierhaltung aus der Wanderratte (*R. norvegicus*) gezüchtet (Wang et al. 2020). Trotz so langer Isolation von natürlichen Habitaten, hat die Farbratte eine Reservoirfunktion für unterschiedliche Pathogene. Unter anderem gehören das *Seoul Hantavirus*, *Enterocytozoon bieneusi* und *Mycoplasma pulmonis* dazu (MC ELHINNEY et al. 2017, PIASECKI et al. 2017, WANG et al. 2020).

2.2.2 Wühlmäuse (*Arvicolinae*)

2.2.2.1 Bisamratte (*Ondatra zibethicus*)

Die Bisamratte (*O. zibethicus*) stammt ursprünglich aus Nordamerika, wurde aber im Jahre 1905 zur Pelzzucht in Europa angesiedelt. Heute ist die Bisamratte in Mittel-, West- und

Osteuropa zu finden. Im Norden Europas kommt die Bisamratte nur in Finnland vor (HAUER et al. 2009, WESTHEIDE und RIEGER 2009).

Das Bisam kann ein KRL von ca. 40 cm und ein Gewicht > 2 kg erreichen. Der Schwanz kann bis zu 28 cm lang werden und ist als Antriebs- und Steuerorgan lateral abgeplattet. Die Bisamratten leben semiaquatisch in unterirdischen Bauten in der Uferböschung, deren Zugänge unter dem Wasserspiegel liegen. Sie leben vorwiegend herbivor, aber ernähren sich unter Umständen auch von Muscheln (WESTHEIDE und RIEGER 2009).

Bisher konnten Viren (*puumala-artige Hantavirus*, *Staupe-Virus*, *Morbillivirus*, *Rabiesvirus*, *Orthohepevirus*, *Aleutian Mink Disease Virus*, *Adenovirus*), Bakterien (*Francisella tularensis*, *Francisella philomiragia*, *Clostridium piliformis*, *Staphylococcus* sp.), Pilze (*Emmonsia crescens*, *Encephalitozoon cuniculi*, *Trichophyton mentagrophyte*), Protozoen (*Giardia* spp., *Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium* spp., *Chilomastix* sp., *Eimeria* spp., *Sarcocystis jaypeedubeyi*, *Trichomonas* sp.), Trematoden (*Echinostoma revolutum*, *Quinqueserialis quinqueserialis*, *Notocotyle urbanensis*, *Plagiorchis proximus*, *Schistosoma* sp., *Paragonimus* sp.), Cestoden (*Hydatigera taeniaeformis*, *Taenia* spp., *Versteria mustelae*, *Hymenolepis* species) und Nematoden (*Hepaticola hepatica*, *Dirofilaria immitis*, *Capillaria michiganensis*, *Baylisascaris procyonis*, *Trichuris opaca*, *Calodium hepatica*) in Bisamratten nachgewiesen werden (VAHLENKAMP et al. 1998, GANOE et al. 2020). Für welche Pathogene die Bisamratte eine Reservoirfunktion übernimmt bleibt Spekulation.

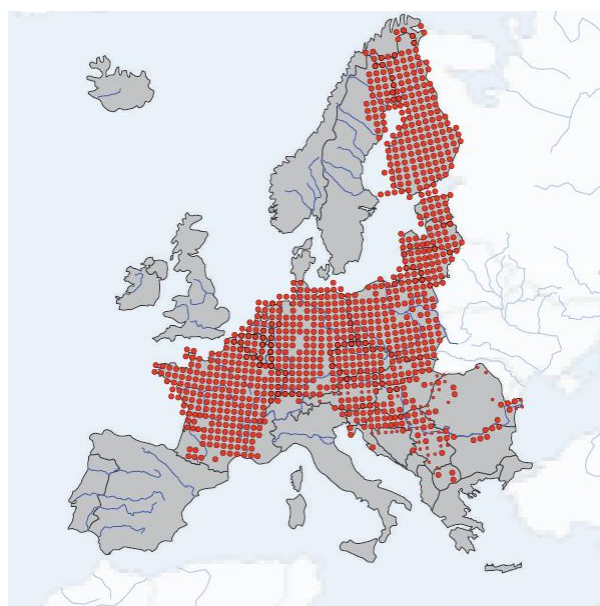


Abbildung 6: Verbreitung der Bisamratte (*O. zibethicus*) in Europa aus (HAUER et al. 2009)

2.2.2.2 Schermaus (*Arvicola amphibius*)

Die Schermaus (*A. amphibius*, früher *A. terrestris*) zeigt eine Verbreitung von Südeuropa bis nach China. Sie erreicht eine KRL bis zu 20 cm mit einer Schwanzlänge von ca. 13 cm und ein Gewicht von etwa 300 g. Als Habitate werden gewässernahe Wiesen und Äcker bevorzugt. Dort werden komplexe Röhrensysteme in bis zu einem Meter Tiefe angelegt und bewohnt. Teilweise sind auch semiaquatisch lebende Schermauspopulationen bekannt (WESTHEIDE und RIEGER 2009).

Die Schermaus dient als Reservoir für eine Vielzahl von Pathogenen. Unter anderem werden das *Leptospira* spp., *Campylobacter* spp., *Escherichia coli*, *Salmonella enterica*, *Babesia microti*, *Bartonella* spp., *Toxoplasma gondii*, *Giardia* spp., *Cryptosporidium* spp., *Trypanosoma* spp., *Neospora caninum*, *Encephalitozoon cuniculi*, *Taenia taeniaeformis*, *Taenia crassiceps* und *Calodium hepaticum* genannt (FÜHRER et al. 2010a, 2010b, GELLING et al. 2012, OBIEGALA et al. 2016).

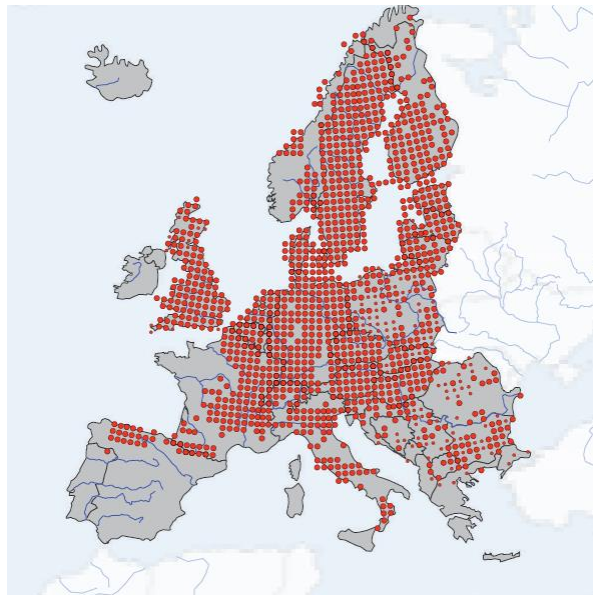


Abbildung 7: Verbreitung der Schermaus (*A. amphibius*) in Europa aus (HAUER et al. 2009)

III. Publikation

1. Stellungnahme zum Eigenanteil an den Arbeiten zur Publikation

“Rats as potential reservoirs for neglected zoonotic Bartonella species in Flanders, Belgium”

Krügel M, Pfeffer M, Król N, Imholt C, Baert K, Ulrich RG, Obiegala A. Rats as potential reservoirs for neglected zoonotic *Bartonella* species in Flanders, Belgium. *Parasites & Vectors* **13**, 235 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13071-020-04098-y>

An der Konzeption des Themas waren mein Betreuer Prof. Dr. Martin Pfeffer und Frau Dr. Anna Obiegala maßgeblich beteiligt.

Die Literaturrecherche und Zusammenfassung wurden eigenständig verfasst.

Die im Material- und Methodenteil erwähnten Untersuchungen (Sektion, Erhebung biometrischer Daten, DNA-Extraktion, konventionelle PCR-Untersuchungen, sowie Alignment der Sequenzen) habe ich größtenteils selbstständig durchgeführt. Nur die Cytochrom-b-PCR zur Geschlechtsbestimmung von drei Individuen, die Re-Evaluation der molekularen Speziesanalyse von drei Individuen und die Sequenzierung von 94 Individuen wurde im Fremdlabor durchgeführt.

Die Auswertung und Bewertung der Daten im Ergebnisteil erfolgte ebenfalls selbstständig und ohne Hilfestellung. Christian Imholt erstellte das generalisierte additive Modell (gam) und das generalisierte lineare Modell (glm) für die statistische Analyse.

Bei der Revision des Manuskripts erhielt ich die Hilfe der anderen Coautoren.

Leipzig, 28.09.2020

Maria Krügel

2. Publikation

Krügel et al. *Parasites Vectors* (2020) 13:235
<https://doi.org/10.1186/s13071-020-04098-y>

Parasites & Vectors

RESEARCH

Open Access

Rats as potential reservoirs for neglected zoonotic *Bartonella* species in Flanders, Belgium



Maria Krügel¹, Martin Pfeffer¹, Nina Król¹, Christian Imholt², Kristof Baert³, Rainer G. Ulrich^{4,5} and Anna Obiegala^{1*}

Abstract

Background: *Bartonella* spp. are vector-borne pathogens transmitted to humans via blood-sucking arthropods. Rodents such as the black rat (*Rattus rattus*) and Norway rat (*R. norvegicus*) are thought to be the main reservoirs. An infection with rodent-associated *Bartonella* spp. may cause severe symptoms in humans such as endocarditis and neuroretinitis. The current knowledge of *Bartonella* prevalence in rats from western Europe is scarce.

Methods: Rats and a few other rodent by-catches were trapped in the context of a rodenticide resistance study at different sites in Flanders, Belgium. During dissection, biometric data were collected, and spleen tissues were taken. DNA was extracted from spleen samples and tested for *Bartonella* spp. by conventional generic polymerase chain reaction (PCR). To determine the *Bartonella* species, a selected number of amplicons were sequenced and compared with GenBank entries.

Results: In total, 1123 rodents were trapped. The predominate species was *R. norvegicus* (99.64%). Other rodents trapped included: two water voles (*Arvicola amphibius*, 0.18%); one colour rat (*R. norvegicus* forma *domestica*, 0.09%); and one muskrat (*Ondatra zibethicus*, 0.09%). PCR analysis of 1097 rodents resulted in 410 (37.37%, 95% CI: 34.50–40.31%) *Bartonella* spp. DNA-positive samples. *Bartonella tribocorum* (94.68%, 95% CI: 88.02–98.25%) was the most frequently detected *Bartonella* species, followed by *B. grahamii* (3.19%, 95% CI: 0.66–9.04%) and *B. doshiae* (1.06%, 95% CI: 0.03–5.79%). An uncultured *Bartonella* species occurred in one water vole (1.06%, 95% CI: 0.03–5.79%). There was a significantly higher *Bartonella* prevalence in older rats compared to juveniles and a significant difference in *Bartonella* prevalence concerning the localisation of trapping sites. In contrast, there was no statistically significant difference in *Bartonella* prevalence regarding sex, degree of urbanisation and season.

Conclusions: Based on the high prevalence found, we conclude that the Norway rat seems to be a key reservoir host for zoonotic *B. tribocorum* in Belgium.

Keywords: *Bartonella*, *Bartonella tribocorum*, *Bartonella doshiae*, *Bartonella grahamii*, Belgium, Rodents, *Rattus norvegicus*, Rats, Europe

Background

The genus *Bartonella* consists of haemotropic, facultative intracellular, gram-negative α -proteobacteria, which parasitize endothelial cells and erythrocytes of

mammalian hosts [1, 2]. *Bartonella* spp. may cause different diseases such as cat scratch disease, trench fever and Oroya fever with various symptoms, e.g. endocarditis, regional swelling of lymph nodes and vasoproliferative lesions of the skin and abdominal organs [3, 4]. Thus, an undetected infection with these neglected pathogens and inadequate therapy may be life-threatening [5]. Arthropods often play an important role in the transmission of these pathogens; commonly the

*Correspondence: Anna.Obiegala@vetmed.uni-leipzig.de

¹ Institute of Animal Hygiene and Veterinary Public Health, University of Leipzig, Leipzig, Germany

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2020. This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

infectious agents are transmitted to humans *via* fleas (e.g. the cat flea, *Ctenocephalides felis* for *Bartonella henselae* and the rodent flea, *Ctenophthalmus nobilis* for *B. grahamii*), the body louse (*Pediculus humanus corporis*), sand fly (*Lutzomyia verrucarum*) or ticks (e.g. *Ixodes ricinus*) [6–10].

Although many different *Bartonella* species are known, only a few of them are pathogenic to humans [1, 5, 8, 11–15]. Rodents are thought to be the main reservoir for most *Bartonella* species; however, a majority of these are not zoonotic. The Norway rat (*Rattus norvegicus*) is known to harbour both non-pathogenic (e.g. *B. rattimassiliensis* and *B. taylorii*) as well as pathogenic *Bartonella* spp. [8, 12, 13]. While rat-associated *B. elizabethae*, *B. vinsonii arupensis* and *B. washoensis* may cause cardiac diseases, *B. grahamii* is suspected to induce neuroretinitis, and *B. tribocorum* may cause unspecific symptoms such as fever, apathy and chronic fatigue [8, 12, 13]. Being a reservoir for *Bartonella* spp. and other zoonotic agents, rodents are crucial for the transmission and maintenance of vector-borne pathogens [7, 9, 16]. In particular, Norway and black rats (*R. rattus*) may be of concern. As highly synanthropic rodents they inhabit buildings and households, live in close contact to humans in urban and suburban regions and feed on human spoilage [17]. Therefore, monitoring of vector-borne pathogens in connection with rat populations, serving as hosts and reservoirs, is an essential component for the surveillance, prevention and risk control in the context of public health management and One Health politics, especially concerning neglected pathogens such as *Bartonella* spp. [9, 18].

Many studies worldwide describe moderate to high *Bartonella*-infection rates in rodents [19, 20]. Seemingly, western Europe is an endemic region with high prevalence levels for *Bartonella* in rodents and their ectoparasites (France: 11–70% [21–23]; Denmark: 30–53% [24]). These studies mostly refer to wild mice and voles. So far, there are only two studies describing *Bartonella* prevalence rates in rats from western Europe (Marseille, France: 30.3% [21]; Paris, France: 53.5% [25]), whilst another study evaluated the presence of *Bartonella* spp. in Norway and black rats from different European countries [26]. The latter study also included a pilot investigation of 60 Norway rats from Belgium indicating a high prevalence of *B. tribocorum*. To further explore the topic of this pilot investigation, the present study aims to: (i) determine the prevalence of *Bartonella* spp. in Norway rats from Flanders, Belgium; (ii) identify *Bartonella* species in these rats; and (iii) analyse *Bartonella* prevalence rates regarding the sex and age of the rats, seasonal influence, geographical location and degree of urbanisation.

Methods

Study sites

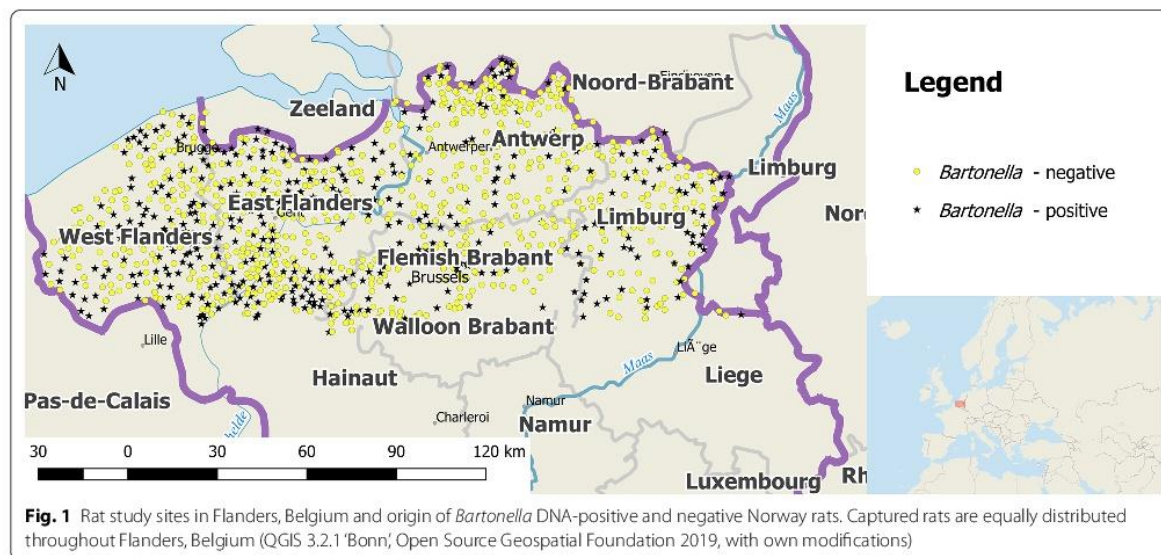
The trapping sites are located in Flanders, the northern part of Belgium (Fig. 1). This region covers an area of 13,682 km² and is characterized by a mean human population density of 485 individuals/km² [27–29]. Belgium shows classical features of a western industrialised region with well-developed infrastructure as well as agriculture and extensive industry [30]; 97.9% of the population live in urban areas [31]. Only 13.4% of Flanders and Belgium's capital Brussels are planted with forest, mostly Scots pines (*Pinus sylvestris*) [27, 32].

Sampling of rodents

In 2015 and 2016 rodents were trapped in the context of a rodenticide resistance study for Norway rats conducted by the Belgian Research Institute for Nature and Forest (INBO, Brussels, Belgium). Detailed information on rodent trapping procedures was published elsewhere [33]. Rodent carcasses were kept frozen (– 20 °C) until necropsies were performed. Biometric data (body length, tail length, body weight and sex) were collected and spleen tissue was taken for further examination. A morphological identification key was used for species identification [34]; for a few individuals, molecular species identification and sex determination was performed. The age classification of rats was based on the body weight: all individuals with a body weight < 200 g were defined as juveniles and all individuals with a body weight ≥ 200 g were classified as adults [35].

DNA extraction

Spleen samples with a size of 1 × 0.5 × 0.2–0.4 cm were homogenized together with 0.6 g sterile ceramic beads (1.4 mm in size; PeqLab Biotechnologie GmbH, Erlangen, Germany) and 500 µl phosphate-buffered saline (PBS, pH 7.2). Homogenization of the tissues was carried out using a Precellys 24 Tissue Homogenizer (PeqLab Biotechnologie GmbH) at 5500 × rpm, twice for 15 s and a break of 10 s in between both runs. Lysis buffer and proteinase K (140 µl and 20 µl, respectively; QIAamp DNA mini kit (Qiagen, Hilden, Germany)) were added to each sample, followed by an overnight incubation at 56 °C in a thermomixer (Eppendorf, Hamburg, Germany). Subsequently, DNA extraction was performed manually with the QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen) as recommended by the manufacturer. The quality and quantity of the extracted DNA samples were analysed spectrophotometrically using a NanoDrop ND-1000 (PeqLab Biotechnologie GmbH). Samples with a concentration of > 80 ng/µl DNA were diluted with water (bioscience grade, nuclease-free) to obtain a DNA concentration of 40–80 ng/µl for each sample.



Bartonella spp. DNA detection and rat species

identification by conventional PCR and sequence analyses

DNA samples were tested for the presence of *Bartonella* spp. via conventional polymerase chain reaction (PCR) targeting the *gltA* gene [36]. Positive samples were further processed by an additional PCR targeting 453–780 bp of the 16S–23S rRNA intergenic spacer (ITS) region [2, 37]. Subsequent electrophoresis was performed for both gene targets on 2% agarose gels stained with HDGreen® Safe DNA Dye (Intas Science Imaging, Göttingen, Germany) and analysed under UV light using a Gel Doc 2000 transilluminator (Bio-Rad Laboratories GmbH, Life Science Group, München, Germany).

A selected number of amplicons of the expected size were further processed for *Bartonella* species identification. Based on an overview of species determination of randomly chosen *Bartonella*-positive samples, a selection algorithm was defined. Nineteen pairs of two females (the lightest and the heaviest) and two males (the lightest and the heaviest) were chosen in order to create an overview of sex as well as weight and accordingly age status. Additionally, *Bartonella* sequence analysis was performed for all positive muskrats (*Ondatra zibethicus*) and water voles (*Arvicola amphibius*).

Selected amplicons were purified manually with the NucleoSpin® Gel and PCR clean-up kit (Macherey-Nagel GmbH & Co. KG, Düren, Germany) according to the manufacturer's instructions, analysed for quality and quantity as mentioned above and commercially sequenced with forward (Ba325s: 5'-CTT CAG ATG ATG ATC CCA AGC CTT CTG GCG-3') and reverse primers (Ba1100as: 5'-GAA CCG ACG ACC CCC TGC

TTG CAA AGC-3') (Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung, Leipzig, Germany). The obtained sequences were aligned and analyzed with BioNumerics (version 7.6; Applied Maths N.V., Sint-Martens-Latem, Belgium) and compared with sequences in GenBank using BLASTn (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>). A selection of representative sequences ($n = 94$) were deposited in the GenBank database under the following accession numbers: MN244575-MN244667.

Molecular species identification was completed for rat samples which could not be identified morphologically. The conventional *cytochrome b* gene PCR protocols followed the protocols by Parson et al. [38] and Schlegel et al. [39]. Molecular sex determination based on a PCR approach previously described was carried out for a few individuals which were in insufficient condition for morphological sex determination [40, 41]. Visualisation of PCR products and examination of amplicons were performed as indicated above.

GIS analysis: the degree of urbanisation

Geocoordinates (World Geodetic System 1984) were taken during the capture of almost all rats. Hence, geographical information system (GIS) analyses tools were used to analyse the origin of rats (QGIS 3.2.1 'Bonn', Open Source Geospatial Foundation 2019). Census data of human population density (resolution 1 km²) [42] were added and both layers and related information were joined by location. The degree of urbanisation was defined by a population threshold, applied to the population grid cells, as belonging to one of three classes: "urban" (with > 1500 inhabitants/km²); "town"

(with 300–1500 inhabitants/km²); and “rural” (with < 300 inhabitants/km²) [43, 44].

Statistical analysis

Confidence intervals (95% CI) with a standard error $\alpha = 0.05$ for the prevalence of *Bartonella* spp., sex and species analysis were determined by the Clopper and Pearson method using GraphPad Software (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA). Chi-square test (sample size > 30) was conducted for testing the independence of *Bartonella* prevalence rates concerning sex, season, location and degree of urbanisation. *P*-values (probability) < 0.05 were considered to be significant and the degrees of freedom (*df*) were specified by default. Three aspects were analysed in more detail. Individual infection risk as a function of age was assessed using a generalized additive model (*gam*, binomial error distribution; package *gam4*) with a weight smoother function. Additionally, a generalized linear model (*glm*, *lme4* package) with a binomial error distribution was used to evaluate if provinces differed within each class of urbanisation (“urban” was excluded due to the low sample size in each province). Estimated marginal means were calculated using the *emmeans* package and back-transformed for logit-scale to visualize infection probabilities. Analyses were performed using R software [45]. In addition, geographical foci in the distribution of *B. tribocorum* genotypes were investigated using a Chi-square test on proportions, where the number of positive samples per state for each genotype would be significantly different to equipartition.

Results

Animal collection

The vast majority of the 1123 trapped rodents were Norway rats (1119/1123; 99.64%, 95% CI: 99.09–99.90%). By-catches represented two water voles (0.18%, 95% CI: 0.02–0.64%), one color rat (*Rattus norvegicus* f. *domestica*) (0.09%, 95% CI: < 0.01–0.50%) and one muskrat (0.09%, 95% CI: < 0.01–0.50%).

PCR analyses for *Bartonella* spp. and analyses of *Bartonella* prevalence rates in connection with sex, age and degree of urbanisation

A total of 1097 out of 1123 (97.68%, 95% CI: 96.63–98.48%) rodents were tested using the *Bartonella* PCR. The remaining rats could not be investigated due to the absence of spleen tissue, high grade rotting and/or autolysis. From all 1097 examined rats, 410 (37.37%, 95% CI: 34.50–40.31%) were *Bartonella* DNA-positive (Table 1).

Bartonella DNA-positive samples were distributed all over Flanders (Fig. 1, Additional file 1: Table S1).

As illustrated in Table 1, analysis of the *Bartonella* prevalence between males and females revealed no statistically significant difference ($\chi^2 = 0.084$, *df* = 1, *P* = 0.7722).

There was also no significant difference in the prevalence of *Bartonella* spp. between individuals from rural areas, towns and urban areas ($\chi^2 = 3.167$, *df* = 2, *P* = 0.2637) and no significant difference was found between seasons regarding *Bartonella* prevalence rates ($\chi^2 = 3.668$, *df* = 2, *P* = 0.2254).

However, the prevalence of *Bartonella* in juvenile rats with a weight < 200 g was significantly lower than in adult rats ($\chi^2 = 11.365$, *df* = 1, *P* = 0.0007). This is mirrored in the results of *gam* (Fig. 2), where individual infection risk increases with weight, but remains static at around 260 g before slightly dropping again with increasing weight.

Interestingly, there were statistically significant differences in the prevalence of *Bartonella* between locations ($\chi^2 = 34.27$, *df* = 4, *P* < 0.0001). Analysis of differences between provinces for different degrees of urbanisation revealed that this difference was only detected within rural areas. Here, infection probabilities in Antwerp were significantly lower compared to Flemish Brabant, East and West Flanders (Fig. 3). This could not be detected in areas with a higher human population density (town).

Sequence analysis of *Bartonella*-positive samples

Sequencing of 94 *Bartonella*-positive samples (94/410; 22.93%, 95% CI: 18.94–27.31%) resulted in the detection of three *Bartonella* species (Table 2). *Bartonella tribocorum* (89/94; 94.68%, 95% CI: 88.02–98.25%) was the predominating species. Eighty-eight rodents positive for *B. tribocorum* were Norway rats and one additional positive animal was a colour rat (Table 2). *Bartonella grahamii* (3/94; 3.19%, 95% CI: 0.66–9.04%) was detected in one muskrat and two Norway rats, while *B. doshiae* and uncultured *Bartonella* sp. were each detected in one water vole (1/94; 1.06%, 95% CI: 0.03–5.79%) (Table 2).

As illustrated in Fig. 4, Norway rats infected with *B. tribocorum* were found to be broadly distributed. The two *B. grahamii* DNA-positive Norway rats originated from different parts of Flanders.

Three different *B. tribocorum* genotypes were defined according to the degree of similarity of 100% (group I), 99% (group II) or 96% (group III) to a sequence (GenBank: HG969192) used as a prototype (Table 3). *Bartonella tribocorum* genotype I (100% identity to GenBank: HG969192) was normally distributed ($\chi^2 = 2.75$, *df* = 4, *P* = 0.6005) in the five areas of Flanders (Limburg, Flemish Brabant, Antwerp, East Flanders and West

Table 1 *Bartonella* prevalence correlating with sex, age, season and degree of urbanisation and location of rodents

Category of rodent collection	Total no. of collected individuals (n; % (95% CI))	No. of tested individuals	<i>Bartonella</i> spp.-positive samples (n; % (CI))
Total	1123		410; 37.37% (34.50–40.31)
Sex (N = 1097)			
Male	647; 57.61% (54.66–60.53)	632	239; 37.82% (34.02–41.73)
Female	476; 42.26% (39.35–45.21)	465	171; 36.77% (32.38–41.34)
na	0	–	–
Age (N = 1094)			
Juvenile	271; 24.13% (21.66–26.74)	263	75; 28.52% (23.14–34.39)
Adult	849; 75.60% (72.98–78.09)	831	335; 40.31% (36.96–43.74)
na	3; 0.27% (0.06–0.97)	–	–
Season (N = 1025)			
Spring	400; 35.62% (32.81–38.50)	392	138; 35.20% (30.48–40.16)
Summer	12; 1.07% (0.55–1.86)	12	3; 25.00% (5.49–57.19)
Winter	639; 56.90% (53.95–59.82)	621	251; 40.42% (36.53–44.40)
na	72; 6.41% (5.05–8.01)	–	–
Urbanisation (N = 1089)			
Rural	749; 66.70% (63.85–69.45)	734	269; 36.65% (33.24–40.20)
Town	306; 27.25% (24.66–29.95)	300	122; 40.67% (35.06–46.46)
Urban	60; 5.34% (4.10–6.82)	55	16; 29.09% (18.70–42.21)
na	8; 0.71% (0.31–1.40)	–	–
Province (N = 1089)			
Limburg	160; 14.25% (12.25–16.43)	159	59; 37.11% (29.59–45.12)
Flemish Brabant	155; 13.8% (11.84–15.96)	153	53; 34.63% (27.14–42.75)
Antwerp	243; 21.64% (19.26–24.16)	233	53; 22.75% (17.53–28.67)
East Flanders	298; 26.54% (23.97–29.22)	294	126; 42.86% (37.13–48.73)
West Flanders	259; 23.06% (20.63–25.64)	250	116; 46.40% (40.09–52.79)
na	8; 0.71% (0.31–1.40)	–	–

Abbreviations: N, total number of tested individuals; na, not available due to missing body parts, high grade rotting and/or autolysis, or missing information in the database; CI, confidence interval

Flanders), whereas genotype II ($\chi^2 = 17.026$, $df = 4$, $P = 0.001911$) and III ($\chi^2 = 10.444$, $df = 4$, $P = 0.03357$) exhibited significant differences, cumulating in East and West Flanders (Fig. 5).

Discussion

This study analysed the prevalence of *Bartonella* spp. in Norway rats from Flanders, Belgium. All rats and a few by-catches were caught in the context of a rodenticide resistance study, which defines rats as a target species in western Europe [33]. The Norway rat is omnipresent in Europe, and since the 20th century has nearly completely displaced the black rat [34].

The overall *Bartonella* prevalence in the rodent population in this study was 37.4%. This comparatively high prevalence for *Bartonella* spp. corresponds well with recent data of a pilot study on 60 Norway rats from Belgium with a similarly high *Bartonella* prevalence (ca. 35% [26]). A lower but also moderate to high prevalence of *Bartonella*, was described in Norway rats from

Europe (France: 30.3% [21]) and other continents, such as North America (Canada: 25% [46]; USA: 25% [47]), South America (Brazil: 19% [48]) and Asia (Taiwan, China: 10.3%, [49]).

Bartonella tribocorum was the most frequently detected species in this study, with 94.7% of all positive samples sequenced. This result is in line with previous findings (89.6% [26]) and suggests that Norway rats are the main reservoir host for *B. tribocorum* [50], at least in Flanders, Belgium.

Bartonella tribocorum is known to be adapted to rats [8, 12] and to persist in infected erythrocytes without affecting the erythrocytes' natural life span of about 54–65 days [51]. After the erythrocytes' apoptosis, *B. tribocorum* is released into the bloodstream again in order to invade new erythrocytes for replication. Thus, *B. tribocorum* is able to infect about 1% of the erythrocytes in rats, persisting in the host for a long time without seriously harming the host [52, 53].

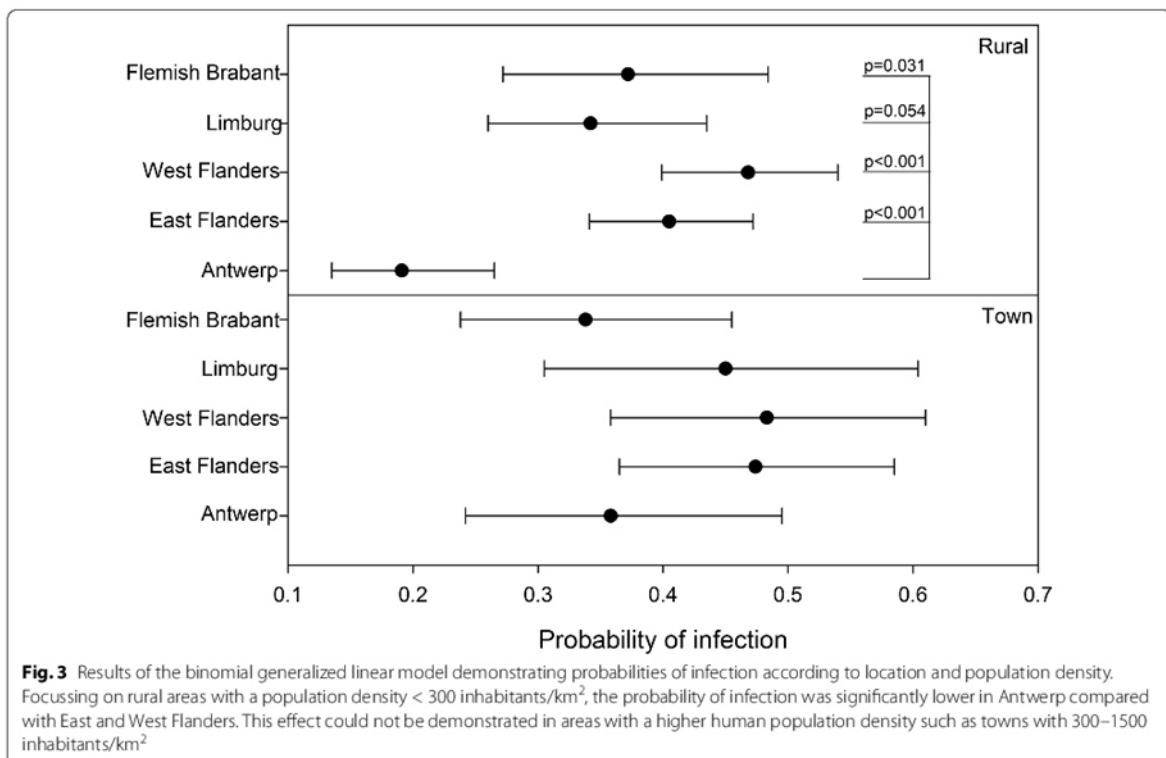
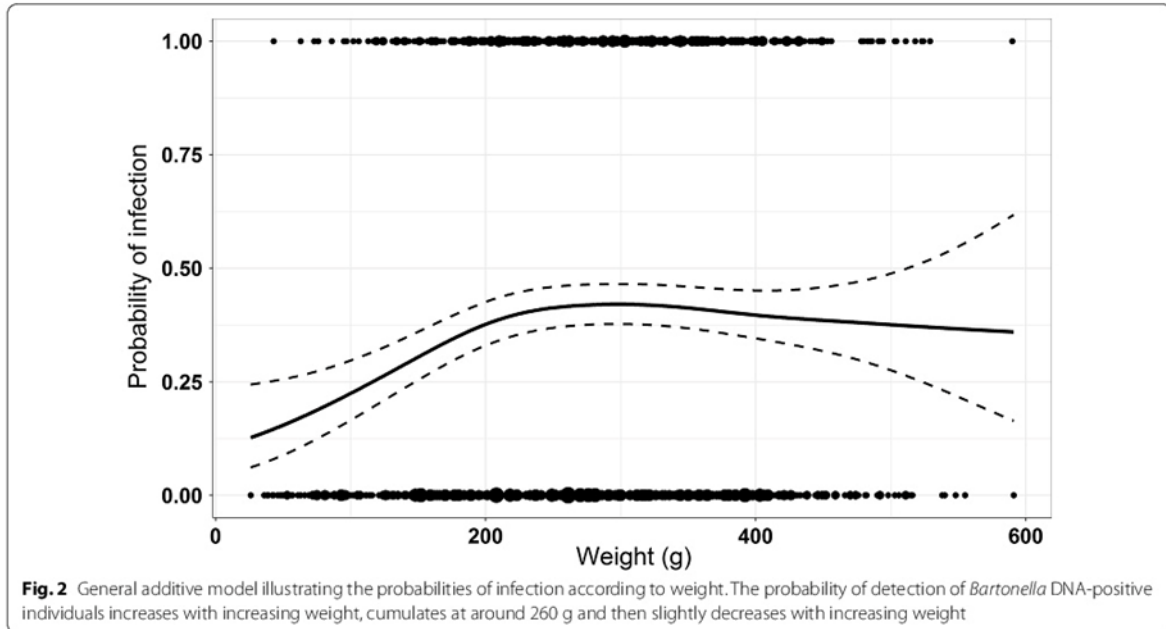
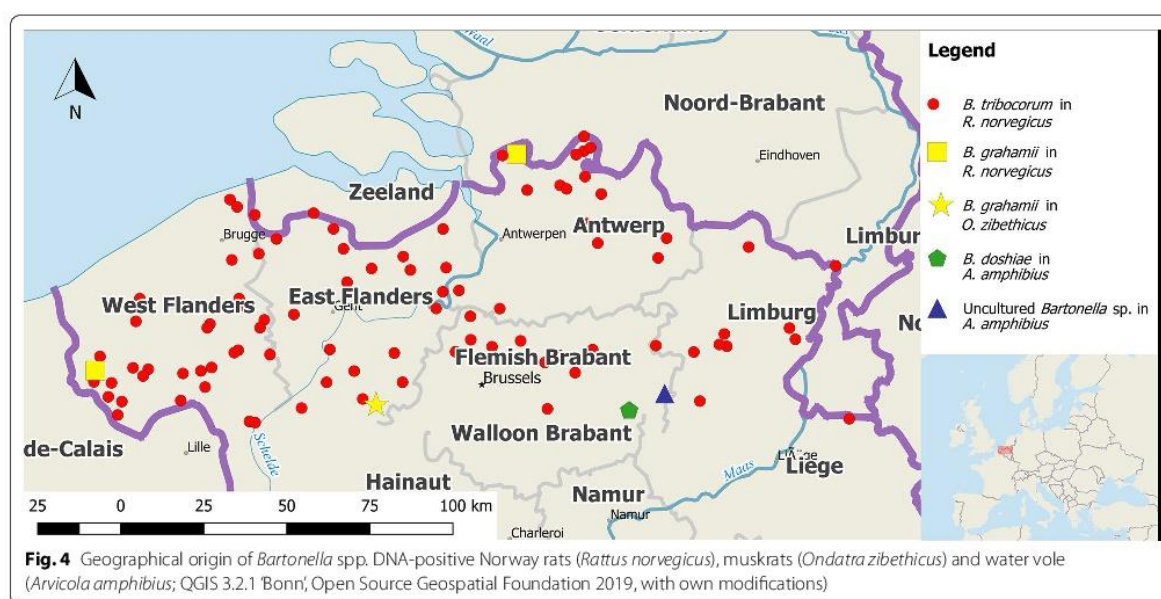


Table 2 *Bartonella* DNA detection in by-catch rodents relating to sex, age, season, urbanisation rate (habitat) and location

Species	n	Sex	Age class	Season	Habitat	Province	<i>Bartonella</i> spp.
Water vole (<i>Arvicola amphibius</i>)	2	Male (n = 1); female (n = 1)	Juvenile (n = 2)	na	Rural (n = 2)	Flemish Brabant (n = 2)	<i>B. doshiae</i> (n = 1); uncultured <i>Bartonella</i> sp. (Clone PD 125) (n = 1)
Muskrat (<i>O. zibethicus</i>)	1	Male	Adult	Summer	Rural	East Flanders	<i>B. grahamii</i>
Colour rat (<i>R. norvegicus</i> f. <i>domestica</i>)	1	Female	Adult	Winter	Town	Limburg	<i>B. tribocorum</i>

Abbreviations: n, total number; na, not available due to missing information in the database



There are only a few case reports of *B. tribocorum* infections in humans, and no reports of bartonellosis in Belgium. Displaying non-specific symptoms such as fever and apathy, *Bartonella*-infected humans are probably accidental hosts [9, 54]. Until now, there are just a few case reports describing bartonellosis as a zoonosis in central and western Europe. One study refers to six patients in France suffering from different unspecific symptoms; *B. tribocorum* was detected in two of these patients [55].

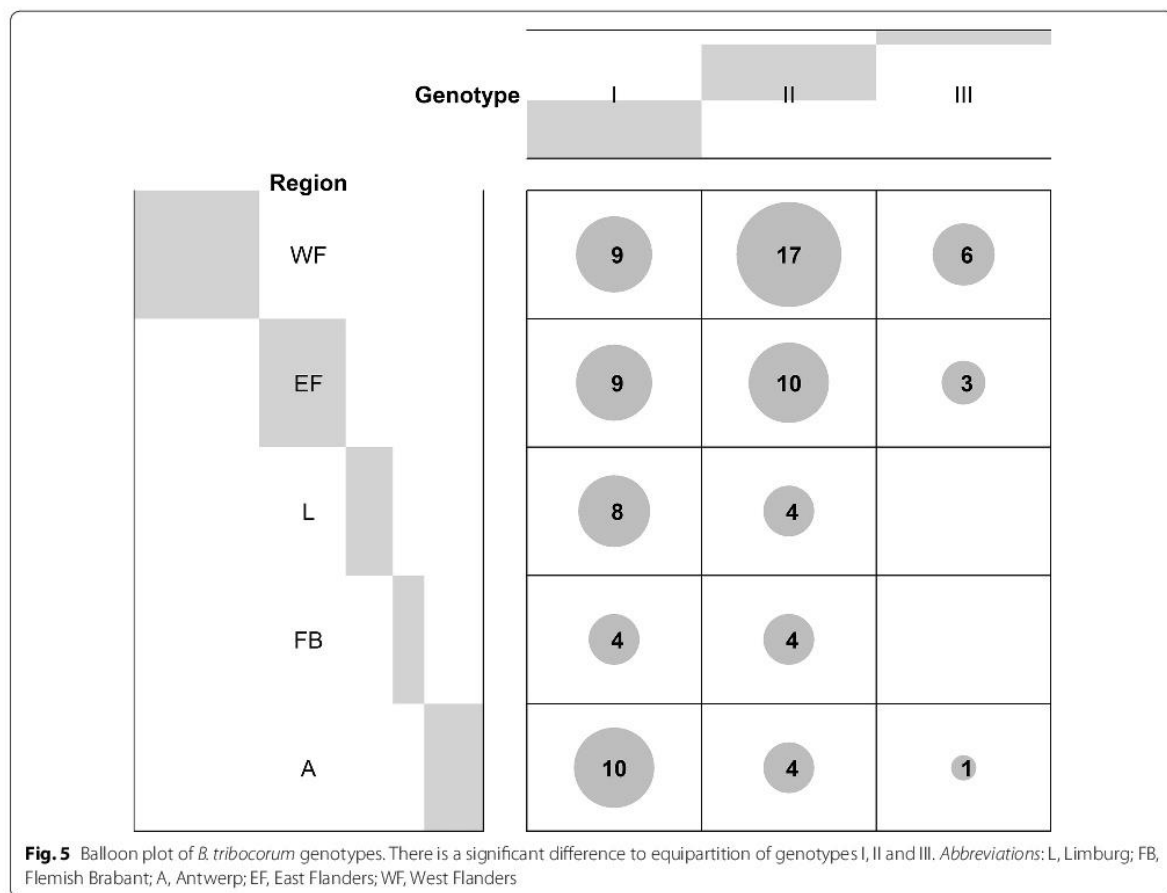
In the present study, *B. grahamii* and *B. doshiae* occurred in a very small number of samples. However, both species have been frequently reported in Europe [56]. *Bartonella grahamii* was detected in two *R. norvegicus* and one *O. zibethicus* in the present study. These results are in line with findings of *B. grahamii* in voles and mice from Europe [8, 10, 11]. The occurrence of *B. grahamii* in rats like *R. norvegicus* is uncommon but not completely unexpected as this pathogen was previously detected in Norway rats from Taiwan [57]. However,

to our knowledge, *B. grahamii* has not yet been identified in rats from Europe. The occurrence of *B. grahamii* in *O. zibethicus* was an unexpected finding, as blood parasites have been thus far rarely found in muskrats [58–60]. Further, muskrats are known to be rather insignificant hosts for *Bartonella* vectors such as ticks, fleas or lice (*Pediculus humanus corporis*) [61]. They usually act as hosts for hematophagous mites such as *Laelaps multispinosa*, *Zibethacarus ondatrae* and *Listrophorus* spp. [62, 63]. Possible reasons for the very low infestation with ectoparasites are the predominantly aquatic habitat of muskrats and their very dense fur [60]. To the best of our knowledge, this is the first detection of *Bartonella* species in a muskrat. As noted above, all *Bartonella* spp. are rather host-specific, with some *Bartonella* spp. being more host-specific than others. Host specificity of *Bartonella* spp. is closely related associated with the ability of adhering to and invading a host cell [64].

Table 3 Sequence similarity of *Bartonella* spp. sequences detected in 89 Norway rats and one colour rat in Flanders, Belgium

<i>Bartonella</i> spp.	Identity to GenBank ID		No. of positive individuals	Proportion of individuals to different identities (%) (95% CI)
<i>B. tribocorum</i>	HG969192	100%	40	44.94 (34.38–55.86)
		99%	39	43.82 (33.32–54.75)
		96%	10	11.24 (5.52–19.69)
<i>B. grahamii</i>	CP001562	97%	2	100 (15.81–100)

Abbreviation: CI, confidence interval



Bartonella grahamii possesses a higher number of genes for host-adaptability than human-associated bartonellae. These genes are located in a dynamic region being involved in a phage-derived run-off replication. This results in a high number of amplified genes associated with host-adaptation and a rapid diversification of these genes, enabling rodent-associated *Bartonella* species like *B. grahamii* to host shifts [64, 65]. Perhaps that is why *B. grahamii* was detected in a muskrat and

is adapted to various host species such as *Microtus* spp., *Myodes* spp. or *Apodemus* spp. [8]. Furthermore, *B. grahamii* is a zoonotic agent causing more specific and severe symptoms such as neuroretinitis [8, 13].

Until now, *B. doshiae* has not been associated with clinical human cases and thus is considered as non-pathogenic to humans [8]. *Bartonella doshiae* is a common European *Bartonella* species known to infect different *Rattus* species [66], voles of the genus *Microtus* [8, 56]

and bank voles (*Myodes glareolus* [67, 68]). Hence, the occurrence of *B. doshiae* in one water vole was not unexpected, although prevalence studies of *Bartonella* spp. in water voles are lacking.

Three different sequence types I, II and III with 96%, 99%, 100% identity, respectively to the 16S-23S rRNA ITS region reference sequence of *B. tribocorum* (GenBank: HG969192) were detected. Individuals with sequence types II and III cumulated in the western provinces of Flanders (East Flanders and West Flanders; see Fig. 3). Whereas the knowledge about different sequence types in *B. tribocorum* is scarce, far more is known about sequence types (ST) in *B. henselae*. There are 118 different *B. henselae* strains, which were classified into 12 to 14 STs [69, 70]. Arvand et al. [70] confirmed the association between different STs of *B. henselae* and different hosts: most human pathogenic *B. henselae* isolates (66%) from Europe were identified as ST1, while most feline isolates (27.2%) belong to ST7. Sequence types, however, differed regionally between the UK and Spain (UK, ST2; Spain, ST1) in humans [69, 71].

The occurrence and host specificity of the sequence types of *B. henselae* seem to depend on the geographical location. Besides, coevolutionary processes have been observed between *Bartonella* spp. and rodent hosts [72]. Possibly the accumulation of the sequence types II and III in West Flanders results from geographical distribution patterns or from a coevolution with the mammalian host. A combination of the two seems also possible.

Moreover, we found that the sex of rodents had no influence on the prevalence of *Bartonella*. Kosoy et al. [73] came to the same conclusion, examining the relationship of *Bartonella* prevalence and sex in a wild cotton rat (*Sigmodon hispidus*) population from Georgia, USA. In contrast, the age of rats plays an important role for the individual infection status with *Bartonella* in Norway rats. In the present study, juvenile animals were significantly less frequently *Bartonella* DNA-positive (Table 1 and Fig. 4). In contrast to our result, investigations of wild cotton rats and American bush rats (*Neotoma micropus* and *N. albigula*) showed that juveniles had a significantly higher prevalence of *Bartonella* than adults [73, 74]. Additionally, a study of small mammals (*Myodes* spp., *Apodemus* spp., *Microtus* spp. and *Sorex* spp.) in central Europe concluded that there is no significant effect of age on individual infection probability in any of the small mammal species [20]. However, those studies investigated different species and the methodology differed from the present study.

A possible explanation as to why older animals are significantly more likely to be *Bartonella* DNA-positive could be found in the infectious life-cycle of *B.*

tribocorum. This species can persist in the host until its death without fatally damaging it [52, 53].

In our study, no significant differences in *Bartonella* prevalence rates according to season were found, although comparable studies demonstrate those for cotton rats from the USA where a very high infection level was reached in autumn (95%) with a lower prevalence in early summer (49%) [73]. This discrepancy might be explained by the distinct families of tested rodents, different study design and in particular by the absence of rat trapping in the autumn in our study.

Statistical analysis revealed the province of Antwerp exhibiting a significantly lower prevalence of *Bartonella* spp. in rural areas compared to East and West Flanders. The reason behind this lower prevalence remains speculative. However, the province of Antwerp, with a gross domestic product of € 80,981 million (2016, Data Explorer [75]), is one of Flanders most powerful economic and industrial regions with consequences on natural habitats and the absence of vectors, particularly in rural areas.

The retrospective data analysis of *Bartonella* prevalence according to degree of urbanisation was limited (unbalanced group sizes). Nevertheless, the results of this study are in line with Obiegala et al. [26], who demonstrated no significant differences of *Bartonella* prevalence according to the human population density.

Although other authors have described a high prevalence of *Bartonella* spp. (53.5%) in an urban Norway rat population from western Europe (France, Paris [25]), we detected a lower, but still quite high, prevalence of *Bartonella* spp. (37.4%).

The group size of urban rats was the smallest compared to the town and rural rats but is of particular importance for the transmission of zoonoses [17]. Hence, urban rats live in close vicinity to humans and act as reservoirs for many other human pathogenic agents such as *Yersinia enterocolitica*, *Y. pseudotuberculosis* and *Y. pestis*, as well as *Leptospira interrogans*, *Rickettsia typhi*, *Streptobacillus moniliformis* and Seoul orthohantavirus [33, 76].

Conclusions

An infection with *Bartonella* spp. is rarely diagnosed in European countries and bartonellosis became one of Europe's most neglected diseases. However, the results of the present study and other studies [20–24] reinforce that *Bartonella* spp. pose a real threat to human health. The high overall prevalence of *Bartonella* spp. (37.4%) reported here proves that there are human pathogenic *Bartonella* species in rats from Belgium. Our results suggest that rats of the species *R. norvegicus* seem to be a major reservoir host for *Bartonella* spp., especially for *B. tribocorum*, in Flanders, Belgium.

Supplementary information

Supplementary information accompanies this paper at <https://doi.org/10.1186/s13071-020-04098-y>.

Additional file 1: Table S1. PCR results for *Bartonella* spp. and trapping number with coordinates of trapping sites (N, North; E, East) per collected rodent, Belgium, 2015–2016.

Abbreviations

BLASTn: Basic Local Alignment Search Tool for nucleotides; bp: base pairs; CI: confidence interval; df: degrees of freedom; DNA: deoxyribonucleic acid; gam: generalized additive model; GIS: geographical information system; ITS: intergenic spacer; PBS: phosphate-buffered saline; PCR: polymerase chain reaction; rpm: rounds per minute; rRNA: ribosomal ribonucleic acid; ST: Sequence type; UV: Ultraviolet.

Acknowledgements

Special thanks to Dana Ruster, Nadja Leinecker, Evelin Brumme and Mario Reinhardt for excellent technical assistance, to Dörte Kaufmann and Elisa Heuser for molecular species and sex determination of some Norway rats, and to Stephanie Speck, Johanna Fürst, Lisa Eisenlöffel and Yauhen Karliuk for organisational support.

Authors' contributions

AO, MP and MK elaborated the study concept and design. KB, MK and AO collected the data. MK, AO and NK performed the experiments. CI and MK performed data analysis and visualization. MK wrote a draft of the manuscript. AO, MP, NK, RGU, CI and KB reviewed the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

The funding was provided by institutional funds of the Institute of Animal Hygiene and Veterinary Public Health of the University of Leipzig. RGU acknowledges support by DZIF (TTU "Emerging Infections").

Availability of data and materials

The data supporting the findings of this study are included within this article and its additional file. Raw datasets generated during and/or analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request. Representative sequences were submitted to the GenBank database under the accession numbers MN244575–MN244667.

Ethics approval and consent to participate

Rat trapping was performed by trained pest controllers with special technical knowledge. Norway rats are regarded as a major pest species in Europe. In order to control the population in Flanders, Belgium, trapping and killing of the rats did not require a legal permission. Other captured species mentioned below were presumed to be by-catch. Detailed information has been published elsewhere [33].

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Author details

¹ Institute of Animal Hygiene and Veterinary Public Health, University of Leipzig, Leipzig, Germany. ² Julius Kühn-Institute, Federal Research Institute for Cultivated Plants, Institute for Plant Protection in Horticulture and Forests, Vertebrate Research, Münster, Belgium. ³ Research Institute for Nature and Forest, Brussels, Belgium. ⁴ Friedrich-Loeffler-Institut, Institute of Novel and Emerging Infectious Diseases, Greifswald-Insel Riems, Germany. ⁵ German Center for Infection Research (DZIF), Partner Site Hamburg-Lübeck-Borstel-Insel Riems, Germany.

Received: 19 November 2019 Accepted: 25 April 2020

Published online: 07 May 2020

References

- Boulouis HJ, Chang CC, Henn JB, Kasten RW, Chomel BB. Factors associated with the rapid emergence of zoonotic *Bartonella* infections. *Vet Res*. 2005;36:383–410.
- Schorn S, Pfister K, Reulen H, Mahling M, Silaghi C. Occurrence of *Babesia* spp., *Rickettsia* spp. and *Bartonella* spp. in *Ixodes ricinus* in Bavarian public parks, Germany. *Parasit Vectors*. 2011;4:135.
- Relman DA, Loutit JS, Schmidt TM, Falkow S, Tompkins LS. The agent of bacillary angiomatosis. An approach to the identification of uncultured pathogens. *N Engl J Med*. 1990;323:1573–80.
- Koehler JE, Tappero JW. Bacillary angiomatosis and bacillary peliosis in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 1993;17:612–24.
- Prutsky G, Domecq JP, Mori L, Bebko S, Matsumura M, Sabouni A, et al. Treatment outcomes of human bartonellosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2013;17:e811–9.
- Brinkerhoff RJ, Kabeya H, Inoue K, Bai Y, Maruyama S. Detection of multiple *Bartonella* species in digestive and reproductive tissues of fleas collected from sympatric mammals. *ISME J*. 2010;4:955–8.
- Rizzoli A, Silaghi C, Obiegala A, Rudolf I, Hubálek Z, Földvári G, et al. *Ixodes ricinus* and its transmitted pathogens in urban and peri-urban areas in Europe: new hazards and relevance for public health. *Front Public Health*. 2014;2:251.
- Vayssier-Taussat M, Le Rhun D, Bonnet S, Cotté V. Insights in *Bartonella* host specificity. *Ann NY Acad Sci*. 2009;1166:127–32.
- Tomassone L, Berriatua E, de Sousa R, Duscher GG, Mihálca AD, Silaghi C, et al. Neglected vector-borne zoonoses in Europe: into the wild. *Vet Parasitol*. 2018;251:17–26.
- Silaghi C, Pfeffer M, Kiefer D, Kiefer M, Obiegala A. *Bartonella*, rodents, fleas and ticks: a molecular field study on host-vector-pathogen associations in Saxony, eastern Germany. *Microb Ecol*. 2016;72:965–74.
- Chomel BB, Boulouis HJ, Maruyama S, Breitschwerdt EB. *Bartonella* spp. in pets and effect on human health. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:389–94.
- Ellis BA, Regnery RL, Beati L, Bacellar F, Rood M, Glass GG, et al. Rats of the genus *Rattus* are reservoir hosts for pathogenic *Bartonella* species: an Old World origin for a New World disease? *J Infect Dis*. 1999;180:220–4.
- Inoue K, Maruyama S, Kabeya H, Yamada N, Ohashi N, Sato Y, et al. Prevalence and genetic diversity of *Bartonella* species isolated from wild rodents in Japan. *Appl Environ Microbiol*. 2008;74:5086–92.
- Maggi RG, Mozayeni BR, Pultorak EL, Hegarty BC, Bradley JM, Correa M, Breitschwerdt EB. *Bartonella* spp. bacteremia and rheumatic symptoms in patients from Lyme disease-endemic region. *Emerg Infect Dis*. 2012;18:783–91.
- Maguiña C, Gotuzzo E. Bartonellosis. *Infect Dis Clin N Am*. 2000;14:1–22.
- Woolhouse MEJ, Gowtage-Sequeria S. Host range and emerging and reemerging pathogens. *Emerg Infect Dis*. 2005;11:1842–7.
- Feng AYT, Himsforth CG. The secret life of the city rat: a review of the ecology of urban Norway and black rats (*Rattus norvegicus* and *Rattus rattus*). *Urban Ecosyst*. 2014;17:149–62.
- Cunningham AA, Daszak P, Wood JLN. One health, emerging infectious diseases and wildlife: two decades of progress? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2017;19:372.
- Gutiérrez R, Krasnov B, Morick D, Gottlieb Y, Khokhlova IS, Harrus S. *Bartonella* infection in rodents and their flea ectoparasites: an overview. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2015;15:27–39.
- Obiegala A, Jeske K, Augustin M, Król N, Fischer S, Mertens-Scholz K, et al. Highly prevalent bartonellae and other vector-borne pathogens in small mammal species from the Czech Republic and Germany. *Parasit Vectors*. 2019;12:332.
- Gundi VAKB, Davoust B, Khamis A, Boni M, Raoult D, La Scola B. Isolation of *Bartonella rattimassiliensis* sp. nov. and *Bartonella phoceensis* sp. nov. from European *Rattus norvegicus*. *J Clin Microbiol*. 2004;42:3816–8.
- Buffet JP, Pisanu B, Brisse S, Roussel S, Félix B, Halos L, et al. Deciphering *Bartonella* diversity, recombination, and host specificity in a rodent community. *PLoS ONE*. 2013;8:e68956.
- Buffet JP, Marsot M, Vaumourin E, Gasqui P, Masségliá S, Marcheteau E, et al. Co-infection of *Borrelia afzelii* and *Bartonella* spp. in bank voles from a suburban forest. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. 2012;35:583–9.

24. Engbaek K, Lawson PA. Identification of *Bartonella* species in rodents, shrews and cats in Denmark: detection of two *B. henselae* variants, one in cats and the other in the long-tailed field mouse. *APMIS*. 2004;112:336–41.
25. Desvars-Larrive A, Pascal M, Gasqui P, Cosson JF, Benoit E, Lattard V, et al. Population genetics, community of parasites, and resistance to rodenticides in an urban brown rat (*Rattus norvegicus*) population. *PLoS ONE*. 2017;12:e0184015.
26. Obiegala A, Heuser E, Ryll R, Imholt C, Fürst J, Prautsch LM, et al. Norway and black rats in Europe: potential reservoirs for zoonotic arthropod-borne pathogens. *Pest Manag Sci*. 2019;75:1556–63.
27. van Landuyt W, Vanhecke L, Hoste I, Bauwens D. Do the distribution patterns of vascular plant species correspond to biogeographical classifications based on environmental data? A case study from northern Belgium. *Landsc Urban Plan*. 2011;99:93–103.
28. Strubbe D, Matthyssen E. Predicting the potential distribution of invasive ring-necked parakeets *Psittacula krameri* in northern Belgium using an ecological niche modelling approach. *Biol Invasions*. 2009;11:497–513.
29. Bevolking: omvang en groei. https://www.statistiekvlaanderen.be/bevolking-omvang-en-groei#in_de_vlaamse_ruit_wonen_meeste_inwoners_per_km%C2%B2. Accessed 19 Apr 2019.
30. Maes D, van Dyck H. Butterfly diversity loss in Flanders (north Belgium): Europe's worst case scenario? *Biol Conserv*. 2001;99:263–76.
31. Belgium - urbanization 2016. Statistic. <https://www.statista.com/statistics/455783/urbanization-in-belgium/>. Accessed 9 July 2018.
32. Verheyen K, Vanhellemont M, Stock T, Hermy M. Predicting patterns of invasion by black cherry (*Prunus serotina* Ehrh) in Flanders (Belgium) and its impact on the forest understorey community. *Divers Distrib*. 2007;13:487–97.
33. Rouffaer LO, Baert K, van den Abeele AM, Cox I, Vanantwerpen G, de Zutter L, et al. Low prevalence of human enteropathogenic *Yersinia* spp. in brown rats (*Rattus norvegicus*) in Flanders. *PLoS ONE*. 2017;12:e0175648.
34. Westheide W, Rieger G. Spezielle Zoologie. Teil 2: Wirbel- oder Schädeltiere: Spektrum Akademischer Verlag; 2009.
35. Webster JP, Ellis WA, Macdonald DW. Prevalence of *Leptospira* spp. in wild brown rats (*Rattus norvegicus*) on UK farms. *Epidemiol Infect*. 1995;195:195–201.
36. Norman AF, Regnery R, Jameson P, Greene C, Krause DC. Differentiation of *Bartonella*-like isolates at the species level by PCR-restriction fragment length polymorphism in the citrate synthase gene. *J Clin Microbiol*. 1995;33:1797–803.
37. Maggi RG, Breitschwerdt EB. Potential limitations of the 16S-23S rRNA intergenic region for molecular detection of *Bartonella* species. *J Clin Microbiol*. 2005;43:1171–6.
38. Parson W, Pegoraro K, Niederstätter H, Föger M, Steinlechner M. Species identification by means of the *cytochrome b* gene. *Int J Legal Med*. 2000;114:23–8.
39. Schlegel M, Ali HS, Stieger N, Groschup MH, Wolf R, Ulrich RG. Molecular identification of small mammal species using novel *cytochrome b* gene-derived degenerated primers. *Biochem Genet*. 2012;50:440–7.
40. Aasen E, Medrano JF. Amplification of the Zfy and Zfx genes for sex identification in humans, cattle, sheep and goats. *Biotechnology*. 1990;8:1279.
41. Bryja J, Konecny A. Fast sex identification in wild mammals using PCR amplification of the Sry gene. *Folia Zoologica*. 2003;52:269–74.
42. European Commission EU. GEOSTAT—Eurostat. <https://ec.europa.eu/eurostat/web/gisco/geodata/reference-data/population-distribution-demography/geostat#geostat11>. Accessed 31 July 2019.
43. Heuser E, Fischer S, Ryll R, Mayer-Scholl A, Hoffmann D, Spahr C, et al. Survey for zoonotic pathogens in Norway rat populations from Europe. *Pest Manag Sci*. 2017;73:341–8.
44. Serrano Giné D, Russo A, Brandajs F, Pérez Albert MY. Characterizing European urban settlements from population data: a cartographic approach. *Cartogr Geogr Inf Sci*. 2016;43:442–53.
45. R Core Team. R: a language and environment for statistical computing. Vienna: R Foundation for statistical computing; 2018.
46. Himsworth CG, Bai Y, Kosoy MY, Wood H, DiBernardo A, Lindsay R, et al. An investigation of *Bartonella* spp., *Rickettsia typhi*, and Seoul hantavirus in rats (*Rattus* spp.) from an inner-city neighborhood of Vancouver, Canada: is pathogen presence a reflection of global and local rat population structure? *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2015;15:21–6.
47. Firth C, Bhat M, Firth MA, Williams SH, Frye MJ, Simmonds P, et al. Detection of zoonotic pathogens and characterization of novel viruses carried by commensal *Rattus norvegicus* in New York City. *MBio*. 2014;5:e01933–14.
48. Costa F, Porter FH, Rodrigues G, Farias H, de Faria MT, Wunder EA, et al. Infections by *Leptospira interrogans*, Seoul virus, and *Bartonella* spp. among Norway rats (*Rattus norvegicus*) from the urban slum environment in Brazil. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2014;14:33–40.
49. Lin JW, Chen CY, Chen WC, Chomel BB, Chang CC. Isolation of *Bartonella* species from rodents in Taiwan including a strain closely related to '*Bartonella rochalimae*' from *Rattus norvegicus*. *J Med Microbiol*. 2008;57:1496–501.
50. Heller R, Riegel P, Hansmann Y, Delacour G, Bermond D, Dehio C, et al. *Bartonella tribocorum* sp. nov., a new *Bartonella* species isolated from the blood of wild rats. *Int J Syst Bacteriol*. 1998;48:1333–9.
51. Derelanko MJ. Determination of erythrocyte life span in F-344, Wistar, and Sprague-Dawley rats using a modification of the ([3H]DFP) method. *Fundam Appl Toxicol*. 1987;9:271–6.
52. Schülein R, Seubert A, Gille C, Lanz C, Hansmann Y, Piémont Y, Dehio C. Invasion and persistent intracellular colonization of erythrocytes. *J Exp Med*. 2001;193:1077–86.
53. Harms A, Dehio C. Intruders below the radar: molecular pathogenesis of *Bartonella* spp. *Clin Microbiol Rev*. 2012;25:42–78.
54. Breitschwerdt EB, Kordick DL. *Bartonella* infection in animals: carriership, reservoir potential, pathogenicity, and zoonotic potential for human infection. *Clin Microbiol Rev*. 2000;13:428–38.
55. Vayssier-Taussat M, Moutailler S, Féménia F, Raymond P, Croce O, La Scola B, et al. Identification of novel zoonotic activity of *Bartonella* spp., France. *Emerg Infect Dis*. 2016;22:457–62.
56. Oliver MK, Telfer S, Piertney SB. Major histocompatibility complex (MHC) heterozygote superiority to natural multi-parasite infections in the water vole (*Arvicola terrestris*). *Proc Biol Sci*. 2009;276:1119–28.
57. Hsieh JW, Tung KC, Chen WC, Lin JW, Chien LJ, Hsu YM, et al. Epidemiology of *Bartonella* infection in rodents and shrews in Taiwan. *Zoonoses Public Health*. 2010;57:439–46.
58. Warwick T. The parasites of the muskrat (*Ondatra zibethica* L.) in the British Isles. *Parasitology*. 1936;28:395.
59. Grundmann AW, Tsai YH. Some parasites of the muskrat, *Ondatra zibethica* osoyoosensis (Lord, 1863) Miller, 1912 from the Salt Lake Valley, Utah. *Trans Am Microsc Soc*. 1967;86:139.
60. Cross HB, Campbell-Palmer R, Girling S, Rosell F. The Eurasian beaver (*Castor fiber*) is apparently not a host to blood parasites in Norway. *Vet Parasitol*. 2012;190:246–8.
61. Chomel BB, Boulouis HJ, Breitschwerdt EB, Kasten RW, Vayssier-Taussat M, Birtles RJ, et al. Ecological fitness and strategies of adaptation of *Bartonella* species to their hosts and vectors. *Vet Res*. 2009;40:29.
62. Bauer CA, Whitaker JO. Ectoparasites of muskrats from Indiana with special emphasis on spatial distribution of coexisting mites of the genus *Listrophorus*. *Am Midl Nat*. 1981;105:112.
63. Rockett CL, Johnston SA. Ectoparasitic arthropods collected from some northern Ohio mammals. *Great Lakes Entomol*. 1988;21:147–9.
64. Vayssier-Taussat M, Le Rhun D, Deng HK, Biville F, Cescou S, Danchin A, et al. The Trw type IV secretion system of *Bartonella* mediates host-specific adhesion to erythrocytes. *PLoS Pathog*. 2010;6:e1000946.
65. Berglund EC, Frank AC, Calteau A, Vinnere Pettersson O, Granberg F, Eriksson AS, et al. Run-off replication of host-adaptability genes is associated with gene transfer agents in the genome of mouse-infecting *Bartonella grahamii*. *PLoS Genet*. 2009;5:e1000546.
66. Angelakis E, Raoult D. Pathogenicity and treatment of *Bartonella* infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;44:16–25.
67. Birtles RJ, Hazel SM, Bennett M, Bown K, Raoult D, Begon M. Longitudinal monitoring of the dynamics of infections due to *Bartonella* species in UK woodland rodents. *Epidemiol Infect*. 2001;126:323–9.
68. Schmidt S, Essbauer SS, Mayer-Scholl A, Poppert S, Schmidt-Chanasit J, Klempa B, et al. Multiple infections of rodents with zoonotic pathogens in Austria. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2014;14:467–75.
69. Chaloner GL, Harrison TG, Coyne KP, Aanensen DM, Birtles RJ. Multilocus sequence typing of *Bartonella henselae* in the United Kingdom indicates that only a few, uncommon sequence types are associated with zoonotic disease. *J Clin Microbiol*. 2011;49:2132–7.

70. Arvand M, Feil EJ, Giladi M, Boulouis HJ, Viezens J. Multi-locus sequence typing of *Bartonella henselae* isolates from three continents reveals hyper-virulent and feline-associated clones. *PLoS ONE*. 2007;2:e1346.
71. Gil H, Escudero R, Pons I, Rodríguez-Vargas M, García-Esteban C, Rodríguez-Moreno I, et al. Distribution of *Bartonella henselae* variants in patients, reservoir hosts and vectors in Spain. *PLoS ONE*. 2013;8:e68248.
72. Lei BR, Olival KJ. Contrasting patterns in mammal-bacteria coevolution: *Bartonella* and *Leptospira* in bats and rodents. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8:e2738.
73. Kosoy M, Mandel E, Green D, Marston E, Childs J. Prospective studies of *Bartonella* of rodents. Part I. Demographic and temporal patterns in population dynamics. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2004;4:285–95.
74. Morway C, Kosoy M, Eisen R, Monteneri J, Sheff K, Reynolds PJ, Powers N. A longitudinal study of *Bartonella* infection in populations of woodrats and their fleas. *J Vector Ecol*. 2008;33:53–64.
75. Eurostat—Data Explorer. http://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/show.do?dataset=nama_10r_3gdp&lang=de. Accessed 27 Oct 2018.
76. Himsworth CG, Jardine CM, Parsons KL, Feng AYT, Patrick DM. The characteristics of wild rat (*Rattus* spp.) populations from an inner-city neighborhood with a focus on factors critical to the understanding of rat-associated zoonoses. *PLoS ONE*. 2014;9:e91654.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions.



IV. Diskussion

In dieser retrospektiven Studie wurde die Prävalenz von *Bartonella* spp. in Wanderratten aus Flandern (Belgien) analysiert. Alle Ratten (*R. norvegicus*, *R. norvegicus f. dom.*) und einige Beifänge (*A. amphibius* und *O. zibethicus*) wurden im Rahmen einer Studie zur Rodentizidresistenz in Flandern (Belgien) gefangen (ROUFFAER et al. 2017). Der Großteil der gefangenen Ratten gehörte der Art *R. norvegicus* an (99,64 %). Diese Rattenart kommt fast flächendeckend in Europa vor und ist somit auch in Südwest- und Westeuropa heimisch (WESTHEIDE und RIEGER 2009). Auch die Hausratte (*R. rattus*) ist in Südwest- und Westeuropa verbreitet, wurde aber in Europa seit dem 20. Jahrhundert fast vollständig durch die Wanderratte verdrängt (HAUER et al. 2009, WESTHEIDE und RIEGER 2009). Derzeit findet man die Hausratte auf der Roten Liste der vom Aussterben bedrohten Tierarten (ROTE LISTE ZENTRUM 2020). Dies spiegelt sich auch in unseren Ergebnissen wider. Keine der gefangenen Ratten gehörte zu den Hausratten.

Im Rahmen unserer Studie konnten wir in der gesamten Nagetierpopulation eine *Bartonella* Prävalenz von 37,4 % feststellen. Unsere Ergebnisse korrespondieren mit den Befunden von Obiegala et al., die in einer Pilotstudie ähnlich hohe Prävalenzen (ca. 35 %) für eine kleine Wanderrattenpopulation in Belgien (n = 60) ermittelt hatten (OBIEGALA et al. 2019b). Eine niedrigere, aber trotzdem hohe *Bartonella* Prävalenz (30,3 %) wurde in Wanderratten aus Frankreich, einem westeuropäischen Nachbarland Belgiens, festgestellt (GUNDI et al. 2004a). In anderen Ländern auf anderen Kontinenten wurden deutlich geringere *Bartonella*-Prävalenzen ermittelt. So wurde in Kanada und den USA (Nordamerika) eine Prävalenz von je 25 % (FIRTH et al. 2014, HIMSWORTH et al. 2015), in Brasilien (Südamerika) eine Prävalenz von 19 % (COSTA et al. 2014) und auf der chinesischen Insel Taiwan (Asien) eine Prävalenz von 10,3 % (LIN et al. 2008) beschrieben.

Es stellte sich heraus, dass in unserer Studie ein Großteil (94,7 %) aller sequenzierten *Bartonella* Spezies zur Art *B. tribocorum* gehörte. Somit ist *B. tribocorum* die am häufigsten nachgewiesene *Bartonella* Spezies in dieser Studie. Auch in der Pilotstudie von Obiegala et al. konnten ähnlich hohe Prävalenzen von *B. tribocorum* (89,6 % (OBIEGALA et al. 2019b)) in belgischen Wanderratten gefunden werden. Dies deutet darauf hin, dass Wanderratten in Flandern (Belgien) das Hauptreservoir für *B. tribocorum* sind (HELLER et al. 1998).

Wanderratten wurden auch in anderen Studien weltweit als Reservoir für *B. tribocorum* identifiziert. So wurde *B. tribocorum* in Wanderratten aus Spanien (ELLIS et al. 1999, MÁRQUEZ et al. 2008) und Nigeria (KAMANI et al. 2013) nachgewiesen. In China wurden Prävalenzen von *Bartonella rattimassiliensis* und *Bartonella tribocorum* in Wanderratten von 13,79 % (QIN et al. 2019) ermittelt. Andere Studien stellen mit 64 % in Taiwan und 57,5 % in den USA (Kalifornien) deutlich höhere Prävalenzen von *B. tribocorum* in Wanderratten fest (HSIEH et al. 2010, GUNDI et al. 2012a).

Weiterhin ist aus vielen Untersuchungen zum Entwicklungs- und Infektionszyklus von *B. tribocorum* bekannt, wie gut diese *Bartonella* spp. an die Wanderratte angepasst ist (ELLIS et al. 1999, VAYSSIER-TAUSSAT et al. 2009). Der Erreger persistiert in den infizierten Erythrozyten, um sich dort zu replizieren. Die natürliche Lebensdauer der Erythrozyten von etwa 54-65 Tagen wird dabei nicht beeinträchtigt (DERELANKO 1987). Nach der Apoptose der Erythrozyten wird *B. tribocorum* wieder in den Blutkreislauf freigesetzt, um in neue Erythrozyten einzudringen und einen weiteren Replikationszyklus zu beginnen. So ist *B. tribocorum* in der Lage, etwa 1 % der Erythrozyten in Ratten zu infizieren und lange Zeit unentdeckt im Wirt zu verbleiben, ohne diesen ernsthaft zu schädigen (SCHÜLEIN et al. 2001, HARMS und DEHIO 2012).

Es existieren nur wenige Fallberichte über Infektionen des Menschen mit *B. tribocorum*. Durch eine solche Infektion kommt es zu unspezifischen Symptomen wie Fieber und Apathie. Dies lässt vermuten, dass der Mensch nur ein zufälliger Wirt und kein Zielwirt ist (BREITSCHWERDT und KORDICK 2000, TOMASSONE et al. 2018). Somit ist ein potentielles Infektionsrisiko eher als gering einzuschätzen. Trotzdem besitzt *B. tribocorum* ein gewisses Zoonosepotential. Eine Studie aus Frankreich, dem Nachbarland Belgiens, wies *B. tribocorum* in sechs Patienten mit unspezifischer Symptomatik nach (VAYSSIER-TAUSSAT et al. 2016).

Neben *B. tribocorum* wurden in dieser Studie auch *B. grahamii* und *B. doshiae* nachgewiesen. Die beiden letzteren wurden nur in einem geringen Anteil der analysierten Proben gefunden (*B. grahamii* 3,19 %; *B. doshiae* 1,06 %). Dagegen werden diese in der Literatur als häufig in Europa vorkommende Arten beschrieben (GUTIÉRREZ et al. 2015).

Bartonella grahamii konnte in zwei Wanderratten und einer Bisamratte nachgewiesen werden. Wie bereits erwähnt, wird *B. grahamii* regelmäßig bei Nagern aus Europa gefunden. Zu den Reservoirwirten gehören Kleinnager wie die Feldmaus (*Microtus* spp.), die Rötelmaus

(*Myodes* spp.) oder die Waldmaus (*Apodemus* spp.) (CHOMEL et al. 2006, VAYSSIER-TAUSSAT et al. 2009, SILAGHI et al. 2016). Seltener wird *B. grahamii* in Wanderratten oder Hausratten entdeckt. Eine Studie aus Taiwan beschreibt das Vorkommen dieser *Bartonella* spp. in dort heimischen Wanderratten (HSIEH et al. 2010). Eine andere Studie aus China beschreibt Prävalenzen von *B. grahamii* in Wanderratten von etwa 16 % (LIU et al. 2010). Außerdem wurde das Vorkommen von *B. grahamii* in Flöhen von Wanderratten aus Thailand dokumentiert (BILLETTER et al. 2013). Unseres Wissens nach wurde *B. grahamii* in dieser Studie erstmals in Wanderratten aus Europa identifiziert.

Das Vorkommen von *B. grahamii* in der Bisamratte stellt einen unerwarteten Befund dar. Bisher konnten verschiedene Bakterien wie *Francisella* spp., *Staphylococcus* spp. und *Clostridium piliforme* in Bisamratten nachgewiesen werden. *Bartonella* spp. können jedoch nicht zu den gefundenen Bakterien gezählt werden (CROSS et al. 2012, GANOE et al. 2020). Des Weiteren sind Bisamratten eher als unbedeutende Wirte von *Bartonella*-Vektoren wie Zecken, Flöhen oder Läusen einzustufen (CHOMEL et al. 2009). Sie fungieren gewöhnlich als Wirte für hämatophage Milben wie *Laelaps multispinosa*, *Zibethacarus ondatrae* und *Listrophorus* spp. (WARWICK 1936, GRUNDMANN und TSAI 1967, BAUER und WHITAKER 1981, C. LEE ROCKETT und JOHNSTON 1988). Unseres Wissens nach ist dies der erste Nachweis von *Bartonella* spp. in einer Bisamratte. Wie bereits erwähnt, gelten *Bartonella* Arten als wirtsspezifisch. Die Wirtsspezifität von *Bartonella* spp. steht in engem Zusammenhang mit der Fähigkeit, sich an eine Wirtszelle anzuheften und in diese einzudringen (VAYSSIER-TAUSSAT et al. 2010). Einige *Bartonella* spp. wie z.B. *B. grahamii* sind zu Wirts-Shifts (Wirtsverschiebung) in der Lage. Die Genabschnitte, die mit der Wirtsadaptation assoziiert sind, unterliegen einer raschen Amplifizierung und Diversifizierung. Man nimmt an, dass diese gesteigerte Dynamik im Genom von *B. grahamii* das Bakterium dazu befähigt, auch andere Wirte außer den üblichen Reservoirwirten wie die Feldmaus, die Rötelmaus und die Waldmaus zu befallen (BERGLUND et al. 2009, VAYSSIER-TAUSSAT et al. 2009, 2010). Dies könnte die Ursache dafür sein, dass *B. grahamii* in einer Bisamratte nachgewiesen wurde. Darüber hinaus ist *B. grahamii* ein Zoonoseerreger, der schwere Symptome wie beispielweise Neuroretinitis in Menschen verursachen kann (INOUE et al. 2008, VAYSSIER-TAUSSAT et al. 2009).

Durch unsere Untersuchungen konnten wir *B. doshiae* in einer Schermaus (*A. amphibius*) nachweisen. Diese *Bartonella* Spezies kommt häufig in Kleinnagern in Europa vor. Zu ihren

typischen Reservoirwirten werden Wühlmäuse und Feldmäuse der Gattung *Microtus* (OLIVER et al. 2009, VAYSSIER-TAUSSAT et al. 2009), Rötelmäuse der Gattung *Myodes* (BIRTLES et al. 2001, SCHMIDT et al. 2014) und Waldmäuse der Gattung *Apodemus* gezählt (BIRTLES et al. 2001, BUFFET et al. 2012). So konnte *B. doshiae* beispielsweise im westeuropäischen England und in Frankreich aus *M. glareolus*, *A. sylvaticus* (BIRTLES et al. 2001, BUFFET et al. 2012, 2013) und *Mi. arvalis* (TELFER et al. 2007, BUFFET et al. 2013) isoliert werden. In Mitteleuropa (Slowenien) wurde *B. doshiae* in verschiedenen *Apodemus* spp. (*A. flavicollis*, *A. sylvaticus*, *A. agrarius*) und in *M. glareolus* identifiziert (KNAP et al. 2007). Einige Studien berichten auch über das Vorkommen von *B. doshiae* in verschiedenen Rattus-Arten (ANGELAKIS und RAOULT 2014) und in Schermäusen (OLIVER et al. 2009). Insofern sind die Ergebnisse unserer Untersuchungen wenig überraschend. Bisher konnte *B. doshiae* nicht mit klinischen Fällen in der Humanmedizin in Verbindung gebracht werden und gilt daher als nicht pathogen für den Menschen (VAYSSIER-TAUSSAT et al. 2009).

Es wurden in unserer Studie drei verschiedene Genotypen (I, II und III) von *B. tribocorum* ermittelt. Diese unterscheiden sich voneinander durch ihre Übereinstimmung in der 16S-23S rRNA ITS-Regions-Referenzsequenz von *B. tribocorum* (GenBank: HG969192). Das Unterscheidungsmerkmal ist die Übereinstimmung mit der Referenzsequenz von jeweils 100 % (I), 99 % (II) und 96 % (III). Individuen vom Genotyp I sind relativ gleichmäßig über die flandrischen Provinzen verteilt. Das Verteilungsmuster der Individuen vom Genotyp II und III zeigt eine deutliche Kumulation dieser beiden Genotypen in den westlichen Provinzen Flanderns (Ostflandern und Westflandern). Die Kenntnisse in der Literatur über die unterschiedlichen Genotypen von *B. tribocorum* sind sehr begrenzt. Deutlich mehr Informationen lassen sich über die Sequenztypen von *B. henselae* finden. Die 118 verschiedenen *B. henselae* Stämme lassen sich in 12 bis 14 verschiedene Sequenztypen einteilen (ARVAND et al. 2007, CHALONER et al. 2011). Es ist bekannt, dass eine Assoziation zwischen bestimmten Sequenztypen (ST) und Wirtsspezies existiert: In Europa können die meisten aus Katzen isolierten *B. henselae* dem ST 7 (27,2 %) zugeordnet werden. Während der überwiegende Teil der im Menschen nachgewiesenen humanpathogenen *B. henselae* als ST 1 (66 %) identifiziert werden kann (ARVAND et al. 2007). Neben diesen speziesabhängigen ST Unterschieden, gibt es einen Zusammenhang zwischen geografischer Region und ST: Bei Menschen aus Großbritannien wird häufiger *B. henselae* vom ST 2 und in Menschen aus Spanien gehäuft *B. henselae* vom ST 1 nachgewiesen (CHALONER et al. 2011, GIL et al. 2013).

Somit scheint die geografische Lokalisation das Vorkommen von Sequenz- bzw. Genotypen zu beeinflussen. In anderen Studien wurden koevolutive Prozesse zwischen *Bartonella* und Nagetierwirten beschrieben (LEI und OLIVAL 2014). So könnten einerseits die geographische Lokalisation und andererseits der Ablauf koevolutiver Prozesse mit einem uns unbekanntem Nagerwirt in Ostflandern und Westflandern zu der Akkumulation der Genotypen II und III in dieser Region geführt haben. Auch eine Kombination der beiden scheint möglich.

Neben der Sequenzierung der *Bartonella* Spezies beschäftigte sich ein Großteil dieser Arbeit mit der Untersuchung der *Bartonella*-Prävalenz in Abhängigkeit von Geschlecht und Alter der Ratten, saisonalen Einflüssen, Lokalisation und Urbanisationsgrad des Fangortes.

Es stellte sich heraus, dass das Geschlecht der Nager keinen Einfluss auf die Prävalenz von *Bartonella* hatte. Auch andere Studien, die sich mit der *Bartonella*-Prävalenz in Rattenpopulationen beschäftigten, kamen zu dieser Schlussfolgerung (KOSOY et al. 2004, ROTHENBURGER et al. 2019). Es zeigte sich, dass das Geschlecht weder in einer Population wilder Baumwollratten (*Sigmodon hispidus*) aus USA (Georgia), noch in einer Population von freilebenden, städtischen Wanderratten aus Kanada (British Columbia) Einfluss auf die *Bartonella*-Prävalenz hatte (KOSOY et al. 2004, ROTHENBURGER et al. 2019).

Das Alter spielt dagegen eine sehr wichtige Rolle, wenn es um den individuellen Infektionsstatus der Wanderratten mit *Bartonella* spp. geht. Festzustellen war, dass in juvenilen Tieren mit einer Körpermasse unter 200 g signifikant weniger häufig *Bartonella*-DNA nachgewiesen werden konnte. Diesbezüglich ist die Datenlage in der Literatur widersprüchlich. Untersuchungen an wilden Baumwollratten und amerikanischen Buschratten (*Neotoma micropus* und *N. albigula*) kommen zu dem Schluss, dass Jungtiere eine signifikant höhere *Bartonella*-Prävalenz aufweisen als Adulte (KOSOY et al. 2004, MORWAY et al. 2008). Eine Studie an Kleinsäugetieren (*Myodes* spp., *Apodemus* spp., *Microtus* spp. und *Sorex* sp.) in Mitteleuropa stellte bei keinem der Kleinsäugetierarten einen signifikanten Einfluss des Alters auf die individuelle Infektionswahrscheinlichkeit fest (OBIEGALA et al. 2019a). Die Ergebnisse dieser beiden Studien beziehen sich jedoch auf andere Arten als die Wanderratte und können damit nur unter Einschränkungen zum Vergleich herangezogen werden. Besser eignet sich dazu die Analyse einer städtischen Wanderrattenpopulation aus Kanada (British Columbia, Vancouver). Diese bestätigte eine positive Korrelation von Körpergewicht bzw. Alter und der Infektionswahrscheinlichkeit für *B. tribocorum* (ROTHENBURGER et al. 2019).

Dessen ungeachtet unterscheiden sich die drei genannten Studien methodisch von dieser Studie, was einen Vergleich erschwert. Eine mögliche Erklärung dafür, dass in adulten Tieren mit einem Gewicht über 200 g signifikant häufiger *Bartonella*-DNA nachgewiesen werden konnte, liefert die hohe Anpassungsfähigkeit und Wirtsspezifität von *B. tribocorum*. Dieses Pathogen ist in der Lage seinen Lebenszyklus so auf den Wirt anzupassen, dass dieser nicht tödlich geschädigt wird und somit das überlebenswichtige Reservoir erhalten bleibt. Es befällt nur wenige Erythrozyten (ca. 1 %) und persistiert in diesen bis zum natürlichen Tod der roten Blutzellen (SCHÜLEIN et al. 2001, HARMS und DEHIO 2012).

In Abhängigkeit von der Jahreszeit konnten keine signifikanten Unterschiede in der *Bartonella*-Prävalenz nachgewiesen werden. Die o.g. Studie zu Baumwollratten aus den USA beschreibt im Herbst eine deutlich erhöhte *Bartonella*-Prävalenz im Vergleich zum Frühsommer (KOSOY et al. 2004). Dieser Sachverhalt wird auch in Studien mit Untersuchungen zu *B. tribocorum* in Wanderratten aufgezeigt. Die *Bartonella*-Infektionswahrscheinlichkeit ist im Herbst und Spätsommern am höchsten (ROTHENBURGER et al. 2018). Man nimmt an, dass eine hohe Mindesttemperatur bis zu 3 Monate vor dem Beprobungszeitpunkt eine wichtige Rolle für den Ablauf des Infektionszyklus von *B. tribocorum* spielt. Wahrscheinlich ist eine gewisse Mindesttemperatur für das Überleben des Vektors und für die Entwicklung von *Bartonella* in den Arthropodenwirten notwendig (ROTHENBURGER et al. 2018). Die Diskrepanz zwischen dieser Studie und der genannten Literatur könnte zum einen durch Unterschiede bei der Zusammensetzung der Wirtspopulationen (*Neotoma micropus* vs. *R. norvegicus*) und zum anderen durch ein ungleiches Studiendesign bedingt sein. Insbesondere sollte das Fehlen einer repräsentativen Vergleichsgruppe im Herbst und eine unausgewogene Gruppengröße der jeweiligen Jahreszeiten erklären, warum in unserer Studie keine erhöhte Infektionswahrscheinlichkeit für *B. tribocorum* im Sommer und Herbst nachgewiesen werden konnte.

Beim Vergleich der *Bartonella*-Prävalenzen der verschiedenen Provinzen zeigte sich in der Provinz Antwerpen eine signifikant niedrigere *Bartonella*-Prävalenz im Vergleich zu Ost- und Westflandern. Dieser signifikante Unterschied bezieht sich nur auf die ländlichen Regionen und nicht auf die städtischen oder urbanen Gebiete. Die Gründe für die statistisch signifikante Differenz bleiben Spekulation. Mit einem Bruttoinlandsprodukt von 80.981 Millionen Euro (2016, Data Explorer (EUROPEAN COMMISSION)) ist die Provinz Antwerpen eine der

bedeutendsten Wirtschafts- und Industrieregionen Flanderns. Dies könnte sich negativ auf natürliche Lebensräume und Anzahl von Vektoren auswirken, was wiederum einen negativen Einfluss auf die Infektionswahrscheinlichkeit haben könnte.

Durch die retrospektive Datenanalyse (unausgewogene Gruppengröße) besitzt die *Bartonella*-Prävalenz in Abhängigkeit vom Urbanisationsgrad nur eingeschränkte Aussagefähigkeit. Die Gruppe der urbanen Ratten war im Vergleich zu den Ratten aus städtischen oder ländlichen Gebieten am kleinsten, ist aber für die zoonotische Übertragung von besonderer Bedeutung (FENG und HIMSWORTH 2014). Urbane Ratten leben in großen Ballungsräumen in unmittelbarer Nachbarschaft des Menschen. Sie sind nicht nur Reservoirwirte für humanpathogene *Bartonella*-Arten, sondern fungieren auch als Reservoir für viele andere humanpathogene Erreger wie *Yersinia enterocolitica*, *Y. pseudotuberculosis*, *Y. pestis*, *Leptospira interrogans*, *Rickettsia typhi*, *Streptobacillus moniliformis* und das *Seoul Orthohantavirus* (HIMSWORTH et al. 2014b, ROUFFAER et al. 2017).

Nichtsdestotrotz werden unsere Ergebnisse zur Abhängigkeit der *Bartonella*-Prävalenz vom Urbanisationsgrad von vergleichbaren Studien bestätigt (OBIEGALA et al. 2019a). Diese können ebenfalls keine deutliche Abhängigkeit der *Bartonella*-Prävalenz von der Bevölkerungsdichte aufzeigen.

Die in dieser Studie ermittelte Prävalenz von *Bartonella* spp. in Nagern aus Flandern (Belgien) ist mit 37,4 % als relativ hoch einzustufen, obwohl Analysen zu *Bartonella*-Prävalenzen in städtischen Wanderrattenpopulationen aus Frankreich, dem westeuropäischen Nachbarland Belgiens, deutlich höhere Prävalenzen zeigen (53,5 %) (DESVARS-LARRIVE et al. 2017). Andere Autoren beschreiben dagegen mit ca. 25,6 % deutlich geringere Prävalenzen für *B. tribocorum* in städtischen Wanderratten (ROTHENBURGER et al. 2018, 2019).

Trotz dieser hohen *Bartonella*-Prävalenzen in Europa, insbesondere Westeuropa, fehlt *Bartonella* spp. hier häufig auf der Liste der Differentialdiagnosen. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie und anderer Studien (ENGBAEK und LAWSON 2004, GUNDI et al. 2009, BUFFET et al. 2013, OBIEGALA et al. 2019a) bekräftigen jedoch, dass *Bartonella* spp. ein ernst zu nehmendes Gesundheitsrisiko darstellen. Die in dieser Studie festgestellte hohe *Bartonella*-Gesamtprävalenz von 37,4 % und der Nachweis humanpathogener *Bartonella* spp. im Großteil der Proben (*B. tribocorum* 94,68 %; *B. grahamii* 3,19 %) beweist, dass dieses Zoonoserisiko auch von den Ratten aus Belgien ausgeht. Außerdem deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass

Ratten der Art *R. norvegicus* ein wichtiges Reservoir für *Bartonella* spp., insbesondere für *B. tribocorum* in Flandern (Belgien) zu sein scheinen.

V. Zusammenfassung

Maria Krügel

Untersuchungen zum Vorkommen von *Bartonella* spp. in Ratten aus Flandern, Belgien

Institut für Tierhygiene und Öffentliches Veterinärwesen

Eingereicht im September 2020

66 Seiten, 7 Abbildungen, 13 Tabellen, 528 Literaturangaben, 1 Publikation, 1 Anhang

Schlüsselwörter:

Bartonella tribocorum, *Bartonella*, Belgien, Europa, Nagetiere, *Rattus norvegicus*, Ratten

Einleitung: *Bartonella* spp. sind Zoonoseerreger, die über blutsaugende Arthropoden auf den Menschen übertragen werden. Als Reservoirwirte dienen Nagetiere wie beispielsweise die Hausratte (*Rattus rattus*) und die Wanderratte (*Rattus norvegicus*). Eine Infektion mit Nager-assoziierten *Bartonella* spp. kann beim Menschen schwere Symptome wie Endokarditis, Neuroretinitis und Fieber verursachen. Derzeit existieren nur wenige Untersuchungen zur *Bartonella*-Prävalenz in Ratten aus Westeuropa.

Ziel der Untersuchung: Ziel der Untersuchungen war daher die Erhebung der Prävalenz von *Bartonella* spp. in *R. norvegicus* und anderen Nagern aus Belgien die Darstellung der verschiedenen Nager-assoziierten *Bartonella* Arten und Ermittlung von möglichen Einflussfaktoren (Geschlecht/Alter der Ratten, saisonale Einflüsse, Lokalisation, Urbanisationsgrad) auf die *Bartonella* Prävalenz.

Tiere, Material und Methoden: Im Rahmen einer Rodentizidresistenzstudie wurden Ratten und einige als Beifänge definierte Nagetiere an verschiedenen Lokalisationen in Flandern, Belgien, gefangen. Es erfolgte eine biometrische Datenerhebung und anschließende Sektion mit der Entnahme von Milzgewebeprobe aller Nagetiere. Aus den Gewebeprobe wurde DNA extrahiert und mittels konventioneller Polymerase-Kettenreaktion (PCR) auf *Bartonella* spp. getestet. Um die *Bartonella* Spezies zu bestimmen, wurde eine ausgewählte Anzahl positiver Proben sequenziert und mit Sequenzen der Datenbank „GenBank“ verglichen. Die statistische Auswertung der *Bartonella* Prävalenz, die Geschlechts- und die Speziesanalyse erfolgte mit Hilfe des exakten Fischer-Tests. Die Abhängigkeit der *Bartonella* Prävalenz von Geschlecht und Alter der Ratten, saisonalen Einflüssen, Lokalisation und Urbanisationsgrad des Fangortes, sowie das Vorkommen unterschiedlicher Genotypen von *B. tribocorum* in

Abhängigkeit von der Lokalisation des Fangortes wurde mit einem Chi-Quadrat-Test überprüft. Mit Hilfe eines generalisierten additiven Modells wurde der Zusammenhang von individuellen Infektionsrisiko und Alter der Individuen ermittelt. Mittels eines generalisierten linearen Modells wurde festgestellt, ob sich die Infektionswahrscheinlichkeit innerhalb der einzelnen Provinzen unterscheidet.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 1123 Nagetiere gefangen. Der Großteil der Tiere gehörte zur Spezies *R. norvegicus* (99,64 %). Weitere erfasste Nagetiere waren: zwei Schermäuse (*Arvicola amphibius*, 0,18 %), eine Farbratte (*R. norvegicus forma domestica*, 0,09 %) und eine Bisamratte (*Ondatra zibethicus*, 0,09 %). Von 1097 untersuchten Nagetieren, konnten 410 (37,37 %, 95 % CI: 34,50-40,31 %) mittels PCR als *Bartonella* spp. positiv eingestuft werden. *Bartonella tribocorum* (94,68 %, 95 % CI: 88,02-98,25 %) war die am häufigsten nachgewiesene *Bartonella* Spezies, gefolgt von *B. grahamii* (3,19 %, 95 % CI: 0,66-9,04 %) und *B. doshiae* (1,06 %, 95 % CI: 0,03-5,79 %). Eine bisher nicht kultivierbare *Bartonella* Spezies (1,06 %, 95 % CI: 0,03-5,79 %) wurde in einer Schermaus identifiziert. Es konnten außerdem drei verschiedene Genotypen von *B. tribocorum* in Abhängigkeit von der Übereinstimmung mit einer Referenzsequenz bestimmt werden. Genotyp I zeigte eine Normalverteilung über Flandern. Genotyp II ($\chi^2 = 17.026$, $df = 4$, $P = 0.001911$) und III ($\chi^2 = 10.444$, $df = 4$, $P = 0.03357$) wurden signifikant häufiger in Ost- und Westflandern gefunden. Eine signifikant höhere *Bartonella*-Prävalenz wurde in adulten Ratten im Vergleich zu Juvenilen festgestellt werden. Außerdem konnten signifikante Unterschiede der Infektionswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Lokalisation ermittelt werden: In den ländlichen Gebieten Antwerpens mit Einwohnerzahlen < 300 Einwohnern/km² ist die Wahrscheinlichkeit einer Infektion im Vergleich zu andern Provinzen Flanders signifikant geringer. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied in der *Bartonella*-Prävalenz hinsichtlich des Geschlechtes, dem Verstädterungsgrad und der Jahreszeit.

Schlussfolgerungen: Die in Nagern aus Flandern (Belgien) ermittelte *Bartonella*-Prävalenz ist als relativ hoch einzustufen. Bei einem Großteil der *Bartonella*-positiven Proben konnten humanpathogene *Bartonella* spp. (*B. tribocorum* 94,68 %; *B. grahamii* 3,19 %) identifiziert werden. Dies zeigt, dass von den Ratten aus Flandern ein ernstzunehmendes Zoonoserisiko ausgeht. Aufgrund der festgestellten hohen Prävalenz, kann geschlussfolgert werden, dass die Wanderratte ein Schlüsselreservoir für das zoonotische Pathogen *B. tribocorum* in Flandern (Belgien) zu sein scheint.

VI. Summary

Maria Krügel

Investigations of the prevalence of *Bartonella* species in rats in Flanders, Belgium

Institute of Animal Hygiene and Veterinary Public Health

Submitted in September 2020

66 pages, 7 figures, 13 tables, 528 references, 1 publication, 1 appendix

Keywords:

Bartonella tribocorum, *Bartonella*, Belgium, Europe, Rodents, *Rattus norvegicus*, Rats

Introduction: *Bartonella* spp. are known as zoonotic agents, which are transmitted to humans via bloodsucking arthropod vectors. Rodents such as black rats (*Rattus rattus*) and Norway rats (*Rattus norvegicus*) serve as reservoir hosts. An infection with rodent-associated *Bartonella* spp. may cause severe symptoms such as endocarditis, neuroretinitis and fever in humans. Until now the knowledge about the prevalence of *Bartonella* in rats from Western Europe is scarce.

Objective: This study aims on the identification of the prevalence of *Bartonella* spp. in *R. norvegicus* and other rodents from Belgium; to detect the different rodent-associated *Bartonella* species; and to analyse possible factors (sex/age of the rats, seasonal factors, localisation, degree of urbanisation) influencing the prevalence of *Bartonella* spp.

Animals, material and methods: Rats and some rodents defined as by-catch were captured in course of a rodenticide resistance study at different study sites in Flanders (Belgium). Biometric data were taken from the rodents, followed by a dissection with collection of spleen tissue samples from all rodents. DNA was extracted from the tissue samples and tested for *Bartonella* spp. using conventional generic polymerase chain reaction (PCR). A selected number of positive samples were sequenced and compared with sequences from the database "GenBank", to determine different *Bartonella* species. Statistical evaluation of *Bartonella* prevalence, analysis of sex and species was conducted using the Fisher's exact test. The independence of *Bartonella* prevalence rates concerning sex, season, location and degree of urbanisation, as well as geographical foci in the distribution of *B. tribocorum* genotypes were checked with the Chi-square test. A generalized additive model was used to evaluate the

individual infection risk according to the age of Individuals. A generalized linear model was used to appreciate if the probability of infection differs according to location and population density.

Results: In total, 1123 rodents were trapped. The predominant species was *R. norvegicus* (99.64 %). Other rodents included: two water voles (*Arvicola amphibius*, 0.18 %), one colour rat (*R. norvegicus* forma *domestica*, 0.09 %) and one muskrat (*Ondatra zibethicus*, 0.09 %). Out of 1097 examined rodents, 410 (37.37 %, 95 % CI: 34.50-40.31 %) were classified as *Bartonella* spp. positive by PCR. *Bartonella tribocorum* (94.68 %, 95 % CI: 88.02-98.25 %) was the most frequently detected *Bartonella* species, followed by *B. grahamii* (3.19 %, 95 % CI: 0.66-9.04 %) and *B. doshiae* (1.06 %, 95 % CI: 0.03-5.79 %). One uncultured *Bartonella* spp. (1.06 %, 95 % CI: 0.03-5.79 %) was identified in a water vole. In addition, three different genotypes of *B. tribocorum* could be determined depending on the identity levels with a GenBank reference-sequence. Genotype I possess a normal distribution all over Flanders. In contrast, genotypes II ($\chi^2 = 17.026$, $df = 4$, $P = 0.001911$) and III ($\chi^2 = 10.444$, $df = 4$, $P = 0.03357$) were more frequently detected in East and West Flanders. A significantly higher *Bartonella* prevalence was found in adult rats compared to juveniles. Furthermore, there were significant differences in the probability of infection depending on the localization: The probability of infection is significantly lower in the rural areas of Antwerp with a population of < 300 inhabitants/km² compared to other provinces of Flanders. There was no statistically significant difference in *Bartonella* prevalence in terms of gender, degree of urbanisation and season.

Conclusions: The *Bartonella* prevalence in rodents from Flanders is classified as comparatively high. Human pathogenic *Bartonella* spp. (*B. tribocorum* 94.68 %; *B. grahamii* 3.19 %) were identified in the majority of *Bartonella* positive rodents. This proves that rodents, especially rats, from Flanders pose a real threat to human health. Based on the high prevalence found, it can be conducted that the Norway rat is a key reservoir host for zoonotic *B. tribocorum* in Flanders (Belgium).

VII. Literaturverzeichnis

- Abbott RC, Chomel BB, Kasten RW, Floyd-Hawkins KA, Kikuchi Y, Koehler JE, Pedersen NC. Experimental and natural infection with *Bartonella henselae* in domestic cats. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. 1997;20(1):41–51. doi:10.1016/S0147-9571(96)00025-2.
- Abdelhakim A, Rasool N. Neuroretinitis: a review. *Curr Opin Ophthalmol*. 2018;29(6):514–9. doi:10.1097/ICU.0000000000000527.
- Alamán Valtierra M, Simón Valencia C, Fuertes Negro H, Unzueta Galarza A, Flores Somarriba B, Halaihel Kassab N. Epidemiología molecular de *Bartonella henselae* en gatos callejeros y de albergue en Zaragoza, España. *Rev Esp Salud Publica*. 2016;90:E5.
- Al-Kappany YM, Lappin MR, Kwok OCH, Abu-Elwafa SA, Hilali M, Dubey JP. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* and concurrent *Bartonella* spp., feline immunodeficiency virus, feline leukemia virus, and *Dirofilaria immitis* infections in Egyptian cats. *J Parasitol*. 2011;97(2):256–8. doi:10.1645/GE-2654.1.
- Allison MJ, Pezzia A, Gerszten E, Mendoza D. A case of Carrion's disease associated with human sacrifice from the Huari culture of Southern Peru. *Am J Phys Anthropol*. 1974;41(2):295–300. doi:10.1002/ajpa.1330410212.
- Al-Matar MJ, Petty RE, Cabral DA, Tucker LB, Peyvandi B, Prendiville J, et al. Rheumatic manifestations of *Bartonella* infection in 2 children. *J Rheumatol*. 2002;29(1):184–6.
- Álvarez-Fernández A, Breitschwerdt EB, Solano-Gallego L. *Bartonella* infections in cats and dogs including zoonotic aspects. *Parasit Vectors*. 2018;11(1):1–21. doi:10.1186/s13071-018-3152-6.
- Alves AS, Milhano N, Santos-Silva M, Santos AS, Vilhena M, Sousa R de. Evidence of *Bartonella* spp., *Rickettsia* spp. and *Anaplasma phagocytophilum* in domestic, shelter and stray cat blood and fleas, Portugal. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15 Suppl 2:1–3. doi:10.1111/j.1469-0691.2008.02636.x.
- Angelakis E, Khamphoukeo K, Grice D, Newton PN, Roux V, Aplin K, et al. Molecular detection of *Bartonella* species in rodents from the Lao PDR. *Clin Microbiol*. 2009;15:95–7. doi:10.1111/j.1469-0691.2008.02177.x.
- Angelakis E, Raoult D. Pathogenicity and treatment of *Bartonella* infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;44(1):16–25. doi:10.1016/j.ijantimicag.2014.04.006.
- Arisoy ES, Correa AG, Wagner ML, Kaplan SL. Hepatosplenic cat-scratch disease in children: selected clinical features and treatment. *Clin Infect Dis*. 1999;28(4):778–84. doi:10.1086/515197.
- Arvand M, Klose AJ, Schwartz-Porsche D, Hahn H, Wendt C. Genetic variability and prevalence of *Bartonella henselae* in cats in Berlin, Germany, and analysis of its genetic relatedness to a strain from Berlin that is pathogenic for humans. *J Clin Microbiol*. 2001;39(2):743–6. doi:10.1128/JCM.39.2.743-746.2001.
- Arvand M, Feil EJ, Giladi M, Boulouis H-J, Viezens J. Multi-Locus Sequence Typing of *Bartonella henselae* Isolates from Three Continents Reveals Hypervirulent and Feline-Associated Clones. *PLoS One*. 2007;2(12):e1346. doi:10.1371/journal.pone.0001346.
- Attipa C, Pappasoulitiotis K, Solano-Gallego L, Baneth G, Nachum-Biala Y, Sarvani E, et al. Prevalence study and risk factor analysis of selected bacterial, protozoal and viral, including vector-borne, pathogens in cats from Cyprus. *Parasit Vectors*. 2017;10(1):130. doi:10.1186/s13071-017-2063-2.
- Ayllón T, Diniz PPVP, Breitschwerdt EB, Villaescusa A, Rodríguez-Franco F, Sainz A. Vector-borne diseases in client-owned and stray cats from Madrid, Spain. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2012;12(2):143–50. doi:10.1089/vbz.2011.0729.

- Azzag N, Haddad N, Durand B, Petit E, Ammouche A, Chomel B, Boulouis H-J. Population structure of *Bartonella henselae* in Algerian urban stray cats. *PLoS One*. 2012;7(8):e43621. doi:10.1371/journal.pone.0043621.
- Azzag N, Petit E, Gandoin C, Bouillin C, Ghalmi F, Haddad N, Boulouis H-J. Prevalence of select vector-borne pathogens in stray and client-owned dogs from Algiers. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. 2015;38:1–7. doi:10.1016/j.cimid.2015.01.001.
- Bai Y, Kosoy MY, Cully JF, Bala T, Ray C, Collinge SK. Acquisition of nonspecific *Bartonella* strains by the northern grasshopper mouse (*Onychomys leucogaster*). *FEMS Microbiol Ecol*. 2007a;61(3):438–48. doi:10.1111/j.1574-6941.2007.00364.x.
- Bai Y, Montgomery SP, Sheff KW, Chowdhury MA, Breiman RF, Kabeya H, Kosoy MY. *Bartonella* Strains in Small Mammals from Dhaka, Bangladesh, Related to *Bartonella* in America and Europe. *Am J Trop Med Hyg*. 2007b;77(3):567–70. doi:10.4269/ajtmh.2007.77.567.
- Bai Y, Kosoy MY, Ray C, Brinkerhoff RJ, Collinge SK. Temporal and Spatial Patterns of *Bartonella* Infection in Black-tailed Prairie Dogs (*Cynomys ludovicianus*). *Microb Ecol*. 2008;56(2):373–82. doi:10.1007/s00248-007-9355-6.
- Bai Y, Kosoy MY, Lerdthusnee K, Peruski LF, Richardson JH. Prevalence and Genetic Heterogeneity of *Bartonella* Strains Cultured from Rodents from 17 Provinces in Thailand. *Am J Trop Med Hyg*. 2009;81(5):811–6. doi:10.4269/ajtmh.2009.09-0294.
- Bai Y, Kosoy MY, Boonmar S, Sawatwong P, Sangmaneeet S, Peruski LF. Enrichment culture and molecular identification of diverse *Bartonella* species in stray dogs. *Vet Microbiol*. 2010;146(3-4):314–9. doi:10.1016/j.vetmic.2010.05.017.
- Bai Y, Calisher CH, Kosoy MY, Root JJ, Doty JB. Persistent Infection or Successive Reinfection of Deer Mice with *Bartonella vinsonii* subsp. *arupensis*. *Appl Environ Microbiol* 2011;77(5):1728–31. doi:10.1128/AEM.02203-10.
- Bai Y, Rizzo MF, Alvarez D, Moran D, Peruski LF, Kosoy M. Coexistence of *Bartonella henselae* and *B. clarridgeiae* in populations of cats and their fleas in Guatemala. *J Vector Ecol*. 2015;40(2):327–32. doi:10.1111/jvec.12171.
- Balakrishnan N, Pritchard J, Ericson M, Grindem C, Phillips K, Jennings S, et al. Prostatitis, steatitis, and diarrhea in a dog following presumptive flea-borne transmission of *Bartonella henselae*. *J Clin Microbiol*. 2014a;52(9):3447–52. doi:10.1128/JCM.00942-14.
- Balakrishnan N, Musulin S, Varanat M, Bradley JM, Breitschwerdt EB. Serological and molecular prevalence of selected canine vector borne pathogens in blood donor candidates, clinically healthy volunteers, and stray dogs in North Carolina. *Parasit Vectors*. 2014b;7:116. doi:10.1186/1756-3305-7-116.
- Baneth G, Kordick DL, Hegarty BC, Breitschwerdt EB. Comparative seroreactivity to *Bartonella henselae* and *Bartonella quintana* among cats from Israel and North Carolina. *Vet Microbiol*. 1996;50(1):95–103. doi:10.1016/0378-1135(96)00006-5.
- Baneth G, Breitschwerdt EB, Hegarty BC, Pappalardo B, Ryan J. A survey of tick-borne bacteria and protozoa in naturally exposed dogs from Israel. *Vet Parasitol*. 1998;74(2-4):133–42. doi:10.1016/S0304-4017(97)00149-0.
- Barbour AG, Restrepo BI. Antigenic variation in vector-borne pathogens. *Emerg Infect Dis*. 2000;6(5):449–57.
- Barnes A, Bell SC, Isherwood DR, Carter SD, Bennett M. Evidence of *Bartonella henselae* infection in cats and dogs in the United Kingdom. *Vet Rec*. 2000;147(24):673–7. doi:10.1136/vr.147.24.673.
- Barrs VR, Beatty JA, Wilson BJ, Evans N, Gowan R, Baral RM, et al. Prevalence of *Bartonella* species, *Rickettsia felis*, haemoplasmas and the Ehrlichia group in the blood of cats and fleas in eastern Australia. *Aust Vet J*. 2010;88(5):160–5. doi:10.1111/j.1751-0813.2010.00569.x.

- Bass JW, Vincent JM, Person DA. The expanding spectrum of Bartonella infections: I. Bartonellosis and trench fever. *Pediatr Infect Dis J.* 1997;16(1):2–10.
- Bass JW, Freitas BC, Freitas AD, Sisler CL, Chan DS, Vincent JM, et al. Prospective randomized double blind placebo-controlled evaluation of azithromycin for treatment of cat-scratch disease. *Pediatr Infect Dis J.* 1998;17(6):447–52. doi:10.1097/00006454-199806000-00002.
- Batterman HJ, Peek JA, Loutit JS, Falkow S, Tompkins LS. Bartonella henselae and Bartonella quintana adherence to and entry into cultured human epithelial cells. *Infect Immun.* 1995;63(11):4553–6.
- Battisti JM, Lawyer PG, Minnick MF. Colonization of Lutzomyia verrucarum and Lutzomyia longipalpis Sand Flies (Diptera: Psychodidae) by Bartonella bacilliformis, the Etiologic Agent of Carrion's Disease. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9(10):e0004128. doi:10.1371/journal.pntd.0004128.
- Bauer CA, Whitaker JO. Ectoparasites of Muskrats from Indiana with Special Emphasis on Spatial Distribution of Coexisting Mites of the Genus Listrophorus. *Am Midl Nat.* 1981;105(1):112. doi:10.2307/2425016.
- Baxarias M, Álvarez-Fernández A, Martínez-Orellana P, Montserrat-Sangrà S, Ordeix L, Rojas A, et al. Does co-infection with vector-borne pathogens play a role in clinical canine leishmaniosis? *Parasit Vectors.* 2018;11(1):135. doi:10.1186/s13071-018-2724-9.
- Bennett AD, Gunn-Moore DA, Brewer M, Lappin MR. Prevalence of Bartonella species, haemoplasmas and Toxoplasma gondii in cats in Scotland. *J Feline Med Surg.* 2011;13(8):553–7. doi:10.1016/j.jfms.2011.03.006.
- Bergé C, Waksman G, Terradot L. Structural and Molecular Biology of Type IV Secretion Systems. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2017;413:31–60. doi:10.1007/978-3-319-75241-9_2.
- Bergh K, Bevanger L, Hanssen I, Løseth K. Low prevalence of Bartonella henselae infections in Norwegian domestic and feral cats. *APMIS.* 2002;110(4):309–14. doi:10.1034/j.1600-0463.2002.100405.x.
- Berglund EC, Frank AC, Calteau A, Vinnere Pettersson O, Granberg F, Eriksson A-S, et al. Run-off replication of host-adaptability genes is associated with gene transfer agents in the genome of mouse-infecting Bartonella grahamii. *PLoS Genet.* 2009;5(7):e1000546. doi:10.1371/journal.pgen.1000546.
- Bergmann M, Englert T, Stuetzer B, Hawley JR, Lappin MR, Hartmann K. Prevalence of Bartonella species infections in cats in Southern Germany. *Vet Rec.* 2017;180(13):325. doi:10.1136/vr.103843.
- Bergmans AM, Schellekens JF, van Embden JD, Schouls LM. Predominance of two Bartonella henselae variants among cat-scratch disease patients in the Netherlands. *J Clin Microbiol.* 1996;34(2):254–60.
- Bermond D, Boulouis H-J, Heller R, van Laere G, Monteil H, Chomel BB, et al. Bartonella bovis Bermond et al. sp. nov. and Bartonella capreoli sp. nov., isolated from European ruminants. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2002;52(2):383–90. doi:10.1099/00207713-52-2-383.
- Bessas A, Leulmi H, Bitam I, Zaidi S, Ait-Oudhia K, Raoult D, Parola P. Molecular evidence of vector-borne pathogens in dogs and cats and their ectoparasites in Algiers, Algeria. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 2016;45:23–8. doi:10.1016/j.cimid.2016.01.002.
- Bhengsi S, Baggett HC, Peruski LF, Morway C, Bai Y, Fisk TL, et al. Bartonella spp. infections, Thailand. *Emerg Infect Dis.* 2010;16(4):743–5. doi:10.3201/eid1604.090699.
- Billeter SA, Sangmaneedet S, Kosakewich RC, Kosoy MY. Bartonella species in dogs and their ectoparasites from Khon Kaen Province, Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2012;43(5):1186–92.
- Billeter SA, Colton L, Sangmaneedet S, Suksawat F, Evans BP, Kosoy MY. Molecular detection and identification of Bartonella species in rat fleas from northeastern Thailand. *Am J Trop Med Hyg.* 2013;89(3):462–5. doi:10.4269/ajtmh.12-0483.

- Billeter SA, Borchert JN, Atiku LA, Mpanga JT, Gage KL, Kosoy MY. Bartonella species in invasive rats and indigenous rodents from Uganda. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2014;14(3):182–8. doi:10.1089/vbz.2013.1375.
- Birtles RJ, Canales J, Ventosilla P, Alvarez E, Guerra H, Llanos-Cuentas A, et al. Survey of Bartonella species infecting intradomicillary animals in the Huayllacallán Valley, Ancash, Peru, a region endemic for human bartonellosis. *Am J Trop Med Hyg.* 1999;60(5):799–805. doi:10.4269/ajtmh.1999.60.799.
- Birtles RJ, Hazel SM, Bennett M, Bown K, Raoult D, Begon M. Longitudinal monitoring of the dynamics of infections due to Bartonella species in UK woodland rodents. *Epidemiol Infect.* 2001;126(2):323–9. doi:10.1017/S095026880100526X.
- Birtles RJ, Laycock G, Kenny MJ, Shaw SE, Day MJ. Prevalence of Bartonella species causing bacteraemia in domesticated and companion animals in the United Kingdom. *Vet Rec.* 2002;151(8):225–9. doi:10.1136/vr.151.8.225.
- Biswas S, Maggi RG, Papich MG, Keil D, Breitschwerdt EB. Comparative activity of pradofloxacin, enrofloxacin, and azithromycin against Bartonella henselae isolates collected from cats and a human. *J Clin Microbiol.* 2010;48(2):617–8. doi:10.1128/JCM.01287-09.
- Bitam I, Rolain J-M, Kernif T, Baziz B, Parola P, Raoult D. Bartonella species detected in rodents and hedgehogs from Algeria. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15:102–3. doi:10.1111/j.1469-0691.2008.02180.x.
- Boulouis H-J, Chang C-C, Henn JB, Kasten RW, Chomel BB. Factors associated with the rapid emergence of zoonotic Bartonella infections. *Vet Res.* 2005;36(3):383–410. doi:10.1051/vetres:2005009.
- Bown KJ, Ellis BA, Birtles RJ, DURDEN LA, LELLO J, Begon M, Bennett M. New World origins for haemoparasites infecting United Kingdom grey squirrels as revealed by phylogenetic analysis of bartonella infecting squirrel populations in England and the United States. *Epidemiol Infect.* 2002;129(3):647–53. doi:10.1017/S0950268802007768.
- Braga MdSCdO, Diniz, Pedro Paulo Vissotto de Paiva, André MR, Bortoli CP de, Machado RZ. Molecular characterisation of Bartonella species in cats from São Luís, state of Maranhão, north-eastern Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2012;107(6):772–7. doi:10.1590/s0074-02762012000600011.
- Branley J, Wolfson C, Waters P, Gottlieb T, Bradbury R. Prevalence of Bartonella henselae bacteremia, the causative agent of cat scratch disease, in an Australian cat population. *Pathology.* 1996;28(3):262–5. doi:10.1080/00313029600169124.
- Breitschwerdt EB, Atkins CE, Brown TT, Kordick DL, Snyder PS. Bartonella vinsonii subsp.berkhoffii and Related Members of the Alpha Subdivision of the Proteobacteria in Dogs with Cardiac Arrhythmias, Endocarditis, or Myocarditis. *J Clin Microbiol.* 1999;37(11):3618–26.
- Breitschwerdt EB, Kordick DL. Bartonella Infection in Animals: Carriership, Reservoir Potential, Pathogenicity, and Zoonotic Potential for Human Infection. *Clin Microbiol Rev.* 2000;13(3):428–38. doi:10.1128/CMR.13.3.428-438.2000.
- Breitschwerdt EB, Kordick DL, Malarkey DE, Keene B, Hadfield TL, Wilson K. Endocarditis in a dog due to infection with a novel Bartonella subspecies. *J Clin Microbiol.* 1995;33(1):154–60.
- Breitschwerdt EB, Blann KR, Stebbins ME, Muñana KR, Davidson MG, Jackson HA, Willard MD. Clinicopathological abnormalities and treatment response in 24 dogs seroreactive to Bartonella vinsonii (berkhoffii) antigens. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2004;40(2):92–101. doi:10.5326/0400092.
- Breitschwerdt EB, Hegarty BC, Maggi R, Hawkins E, Dyer P. Bartonella species as a potential cause of epistaxis in dogs. *J Clin Microbiol.* 2005;43(5):2529–33. doi:10.1128/JCM.43.5.2529-2533.2005.

- Breitschwerdt EB, Maggi RG, Nicholson WL, Cherry NA, Woods CW. Bartonella sp. Bacteremia in Patients with Neurological and Neurocognitive Dysfunction. *J Clin Microbiol.* 2008;46(9):2856–61. doi:10.1128/JCM.00832-08.
- Breitschwerdt EB. Feline bartonelloses and cat scratch disease. *Vet Immunol Immunopathol.* 2008;123(1-2):167–71. doi:10.1016/j.vetimm.2008.01.025.
- Breitschwerdt EB. Did Bartonella henselae contribute to the deaths of two veterinarians? *Parasit Vectors.* 2015;8(1):1–11. doi:10.1186/s13071-015-0920-4.
- Breitschwerdt EB, Maggi RG, Varanat M, Linder KE, Weinberg G. Isolation of Bartonella vinsonii subsp. berkhoffii genotype II from a boy with epithelioid hemangioendothelioma and a dog with hemangiopericytoma. *J Clin Microbiol.* 2009;47(6):1957–60. doi:10.1128/JCM.00069-09.
- Breitschwerdt EB, Maggi RG, Chomel BB, Lappin MR. Bartonellosis: an emerging infectious disease of zoonotic importance to animals and human beings. *J Vet Emerg Crit Care.* 2010;20(1):8–30. doi:10.1111/j.1476-4431.2009.00496.x.
- Breitschwerdt EB. Bartonellosis: one health perspectives for an emerging infectious disease. *ILAR J.* 2014;55(1):46–58. doi:10.1093/ilar/ilu015.
- Brenner EC, Chomel BB, Singhasivanon O-U, Namekata DY, Kasten RW, Kass PH, et al. Bartonella infection in urban and rural dogs from the tropics: Brazil, Colombia, Sri Lanka and Vietnam. *Epidemiol Infect.* 2013;141(1):54–61. doi:10.1017/S0950268812000519.
- Brettschneider H, Bennett NC, Chimimba CT, Bastos ADS. Bartonellae of the Namaqua rock mouse, Micaelamys namaquensis (Rodentia: Muridae) from South Africa. *Vet Microbiol.* 2012;157(1):132–6. doi:10.1016/j.vetmic.2011.12.006.
- Brinkerhoff RJ, Kabeya H, Inoue K, Bai Y, Maruyama S. Detection of multiple Bartonella species in digestive and reproductive tissues of fleas collected from sympatric mammals. *ISME J.* 2010;4(7):955–8. doi:10.1038/ismej.2010.22.
- Brouqui P, Raoult D. Endocarditis Due to Rare and Fastidious Bacteria. *Clin Microbiol Rev.* 2001;14(1):177–207. doi:10.1128/CMR.14.1.177-207.2001.
- Brunetti E, Fabbi M, Ferraioli G, Prati P, Filice C, Sasseria D, et al. Cat-scratch disease in Northern Italy: atypical clinical manifestations in humans and prevalence of Bartonella infection in cats. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2013;32(4):531–4. doi:10.1007/s10096-012-1769-5.
- Brunt J, Guptill L, Kordick DL, Kudrak S, Lappin MR. American Association of Feline Practitioners 2006 Panel report on diagnosis, treatment, and prevention of Bartonella spp. infections. *J Feline Med Surg.* 2006;8(4):213–26. doi:10.1016/j.jfms.2006.05.006.
- Buchmann AU, Kempf VAJ, Kershaw O, Gruber AD. Peliosis hepatis in cats is not associated with Bartonella henselae infections. *Vet Pathol.* 2010;47(1):163–6. doi:10.1177/0300985809354347.
- Buffet J-P, Marsot M, Vaumourin E, Gasqui P, Masségli S, Marcheteau E, et al. Co-infection of Borrelia afzelii and Bartonella spp. in bank voles from a suburban forest. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 2012;35(6):583–9. doi:10.1016/j.cimid.2012.07.002.
- Buffet J-P, Pisanu B, Brisse S, Roussel S, Félix B, Halos L, et al. Deciphering bartonella diversity, recombination, and host specificity in a rodent community. *PLoS One.* 2013;8(7):e68956. doi:10.1371/journal.pone.0068956.
- Burzo ML, Antonelli M, Pecorini G, Favuzzi AMR, Landolfi R, Flex A. Fever of unknown origin and splenomegaly: A case report of blood culture negative endocarditis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(50):e9197. doi:10.1097/MD.0000000000009197.
- Byam W, Lloyd L. Trench Fever: Its Epidemiology and Endemiology. *Sect Epidemiol State Med.* 1919:1–27.
- C. Lee Rockett CL, Johnston SA. Ectoparasitic Arthropods Collected From Some Northern Ohio Mammals. *Great Lakes Entomol.* 1988(Vol. 21: No. 4):147–9.

- Cabassi CS, Farnetti E, Casali B, Taddei S, Donofrio G, Galvani G, Cavirani S. Isolation of *Bartonella henselae* from domestic cats in an Italian urban area. *New Microbiol.* 2002;25(2):253–7.
- Caceres AG, Galati E, Le Pont F, Velasquez C. Possible Role of *Lutzomyia maranonensis* and *Lutzomyia robusta* (Diptera: Psychodidae) as Vectors of Human Bartonellosis in three Provinces of Refion Nor Oriental Del Maranon, Peru. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 1997;39(1):51–2. doi:10.1590/S0036-46651997000100011.
- Cadenas MB, Maggi RG, Diniz PPVP, Breitschwerdt KT, Sontakke S, Breithschwerdt EB. Identification of bacteria from clinical samples using *Bartonella* alpha-Proteobacteria growth medium. *J Microbiol Methods.* 2007;71(2):147–55. doi:10.1016/j.mimet.2007.08.006.
- Capo C, Amirayan-Chevillard N, Brouqui P, Raoult D, Mege J-L. *Bartonella quintana* Bacteremia and Overproduction of Interleukin-10: Model of Bacterial Persistence in Homeless People. *J Infect Dis.* 2003;187(5):837–44. doi:10.1086/368384.
- Caponetti GC, Pantanowitz L, Marconi S, Havens JM, Lamps LW, Otis CN. Evaluation of immunohistochemistry in identifying *Bartonella henselae* in cat-scratch disease. *Am J Clin Pathol.* 2009;131(2):250–6. doi:10.1309/AJCPMNULMO9GPLYU.
- Carithers HA. Cat-scratch Disease: An Overview Based on a Study of 1,200 Patients. *Am J Dis Child.* 1985;139(11):1124–33. doi:10.1001/archpedi.1985.02140130062031.
- Carron MA, Tran VR, Sugawa C, Cotichia JM. Identification of *Helicobacter pylori* biofilms in human gastric mucosa. *J Gastrointest Surg.* 2006;10(5):712–7. doi:10.1016/j.gassur.2005.10.019.
- Carter ME, Cordes DO. Leptospirosis and other infections of *Battus rattus* and *Rattus norvegicus*. *N Z Vet J.* 1980;28(3):45–50. doi:10.1080/00480169.1980.34688.
- Castle KT, Kosoy M, Lerdthusnee K, Phelan L, Bai Y, Gage KL, et al. Prevalence and diversity of *Bartonella* in rodents of northern Thailand: a comparison with *Bartonella* in rodents from southern China. *Am J Trop Med Hyg.* 2004;70(4):429–33. doi:10.4269/ajtmh.2004.70.429.
- Celebi B, Kilic S, Aydin N, Tarhan G, Carhan A, Babur C. Investigation of *Bartonella henselae* in cats in Ankara, Turkey. *Zoonoses Public Health.* 2009;56(4):169–75. doi:10.1111/j.1863-2378.2008.01170.x.
- Celebi B, Carhan A, Kilic S, Babur C. Detection and genetic diversity of *Bartonella vinsonii* subsp. *berkhoffii* strains isolated from dogs in Ankara, Turkey. *J Vet Med Sci.* 2010;72(8):969–73. doi:10.1292/jvms.09-0466.
- Chae J-S, Yu D-H, Shringi S, Klein TA, Kim H-C, Chong S-T, et al. Microbial pathogens in ticks, rodents and a shrew in northern Gyeonggi-do near the DMZ, Korea. *Am J Anim Vet Sci.* 2008;9(3):285–93. doi:10.4142/jvs.2008.9.3.285.
- Chaloner GL, Harrison TG, Coyne KP, Aanensen DM, Birtles RJ. Multilocus Sequence Typing of *Bartonella henselae* in the United Kingdom Indicates that Only a Few, Uncommon Sequence Types Are Associated with Zoonotic Disease. *J Clin Microbiol.* 2011;49(6):2132–7. doi:10.1128/JCM.00275-11.
- Cherry NA, Diniz PPVP, Maggi RG, Hummel JB, Hardie EM, Behrend EN, et al. Isolation or molecular detection of *Bartonella henselae* and *Bartonella vinsonii* subsp. *berkhoffii* from dogs with idiopathic cavity effusions. *J Vet Intern Med.* 2009;23(1):186–9. doi:10.1111/j.1939-1676.2008.0246.x.
- Cheslock MA, Embers ME. Human Bartonellosis: An Underappreciated Public Health Problem? *Trop Med Infect Dis* 2019. doi:10.3390/tropicalmed4020069.
- Childs JE, Olson JG, Wolf A, Cohen N, Fakile Y, Rooney JA, et al. Prevalence of antibodies to *Rochalimaea* species (cat-scratch disease agent) in cats. *Vet Rec.* 1995;136(20):519–20.
- Chomel BB, Abbott RC, Kasten RW, Floyd-Hawkins KA, Kass PH, Glaser CA, et al. *Bartonella henselae* prevalence in domestic cats in California: risk factors and association between bacteremia and antibody titers. *J Clin Microbiol.* 1995;33(9):2445–50.

- Chomel BB, Kasten RW, Floyd-Hawkins K, Chi B, Yamamoto K, Roberts-Wilson J, et al. Experimental transmission of *Bartonella henselae* by the cat flea. *J Clin Microbiol.* 1996;34(8):1952–6.
- Chomel BB, Carlos ET, Kasten RW, Yamamoto K, Chang CC, Carlos RS, et al. *Bartonella henselae* and *Bartonella clarridgeiae* infection in domestic cats from The Philippines. *Am J Trop Med Hyg.* 1999;60(4):593–7. doi:10.4269/ajtmh.1999.60.593.
- Chomel BB, Boulouis H-J, Petersen H, Kasten RW, Yamamoto K, Chang C-C, et al. Prevalence of *Bartonella* infection in domestic cats in Denmark. *Vet. Res.* 2002;33(2):205–13. doi:10.1051/vetres:2002008.
- Chomel BB, Kasten RW, SYKES JE, BOULOUIS H-J, Breitschwerdt EB. Clinical Impact of Persistent *Bartonella* Bacteremia in Humans and Animals. *Ann N Y Acad Sci.* 2003a;990(1):267–78. doi:10.1111/j.1749-6632.2003.tb07376.x.
- Chomel BB, Wey AC, Kasten RW, Stacy BA, Labelle P. Fatal Case of Endocarditis Associated with *Bartonella henselae* Type I Infection in a Domestic Cat. *J Clin Microbiol.* 2003b;41(11):5337–9. doi:10.1128/JCM.41.11.5337-5339.2003.
- Chomel BB, Boulouis HJ, Breitschwerdt EB. Cat scratch disease and other zoonotic *Bartonella* infections. *J Am Vet Med Assoc.* 2004;224(8):1270–9. doi:10.2460/javma.2004.224.1270.
- Chomel BB, Boulouis H-J, Maruyama S, Breitschwerdt EB. *Bartonella* Spp. in Pets and Effect on Human Health. *Emerg Infect Dis.* 2006;12(3):389–94. doi:10.3201/eid1203.050931.
- Chomel BB, Boulouis H-J, Breitschwerdt EB, Kasten RW, Vayssier-Taussat M, Birtles RJ, et al. Ecological fitness and strategies of adaptation of *Bartonella* species to their hosts and vectors. *Vet Res.* 2009;40(2):29. doi:10.1051/vetres/2009011.
- Chomel BB, McMillan-Cole AC, Kasten RW, Stuckey MJ, Sato S, Maruyama S, et al. *Candidatus Bartonella merieuxii*, a potential new zoonotic *Bartonella* species in canids from Iraq. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6(9):e1843. doi:10.1371/journal.pntd.0001843.
- Cicuttin G, Salvo MN de, Sanchez J, Cañón C, Lareschi M. Molecular detection of *Bartonella* in fleas (Hexapoda, Siphonaptera) collected from wild rodents (Cricetidae, Sigmodontinae) from Argentina. *Med Vet Entomol.* 2019;33(4):541–5. doi:10.1111/mve.12370.
- Cicuttin GL, Brambati DF, Gennaro MF de, Carmona F, Isturiz ML, Pujol LE, et al. *Bartonella* spp. in cats from Buenos Aires, Argentina. *Vet Microbiol.* 2014;168(1):225–8. doi:10.1016/j.vetmic.2013.10.016.
- Clarke LL, Ballweber LR, Allen K, Little SE, Lappin MR. Prevalence of select vector-borne disease agents in owned dogs of Ghana. *J S Afr Vet Assoc.* 2014;85(1):996. doi:10.4102/jsava.v85i1.996.
- Colombo APV, Teles RP, Torres MC, Souto R, Rosalém W, Mendes MCS, Uzeda M. Subgingival Microbiota of Brazilian Subjects With Untreated Chronic Periodontitis. *Journal of Periodontology.* 2002;73(4):360–9. doi:10.1902/jop.2002.73.4.360.
- Comer JA, Flynn C, Regnery RL, Vlahov D, Childs JE. Antibodies to *Bartonella* Species in Inner-city Intravenous Drug Users in Baltimore, Md. *Arch Intern Med.* 1996;156(21):2491–5. doi:10.1001/archinte.1996.00440200111014.
- Comer JA, Diaz T, Vlahov D, Monterroso E, Childs JE. Evidence of rodent-associated *Bartonella* and *Rickettsia* infections among intravenous drug users from Central and East Harlem, New York City. *Am J Trop Med Hyg.* 2001;65(6):855–60. doi:10.4269/ajtmh.2001.65.855.
- Costa F, Porter FH, Rodrigues G, Farias H, Faria MT de, Wunder EA, et al. Infections by *Leptospira interrogans*, Seoul virus, and *Bartonella* spp. among Norway rats (*Rattus norvegicus*) from the urban slum environment in Brazil. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2014;14(1):33–40. doi:10.1089/vbz.2013.1378.
- Cotté V, Bonnet S, Le Rhun D, Le Naour E, Chauvin A, Boulouis H-J, et al. Transmission of *Bartonella henselae* by *Ixodes ricinus*. *Emerg Infect Dis.* 2008;14(7):1074–80. doi:10.3201/eid1407.071110.

- Couper KN, Blount DG, Riley EM. IL-10: the master regulator of immunity to infection. *J Immunol.* 2008;180(9):5771–7.
- Cross HB, Campbell-Palmer R, Girling S, Rosell F. The Eurasian beaver (*Castor fiber*) is apparently not a host to blood parasites in Norway. *Vet Parasitol.* 2012;190(1-2):246–8. doi:10.1016/j.vetpar.2012.06.008.
- Cross JR, Rossmeisl JH, Maggi RG, Breitschwerdt EB, Duncan RB. Bartonella-associated meningoradiculoneuritis and dermatitis or panniculitis in 3 dogs. *J Vet Intern Med.* 2008;22(3):674–8. doi:10.1111/j.1939-1676.2008.0087.x.
- Daly JS, Worthington MG, Brenner DJ, Moss CW, Hollis DG, Weyant RS, et al. *Rochalimaea elizabethae* sp. nov. isolated from a patient with endocarditis. *J Clin Microbiol.* 1993;31(4):872–81.
- De Paiva Diniz PPV, Wood M, Maggi RG, Sontakke S, Stepnik M, Breitschwerdt EB. Co-isolation of *Bartonella henselae* and *Bartonella vinsonii* subsp. *berkhoffii* from blood, joint and subcutaneous seroma fluids from two naturally infected dogs. *Vet Microbiol.* 2009;138(3):368–72. doi:10.1016/j.vetmic.2009.01.038.
- Dehio C, Meyer M, Berger J, Schwarz H, Lanz C. Interaction of *Bartonella henselae* with endothelial cells results in bacterial aggregation on the cell surface and the subsequent engulfment and internalisation of the bacterial aggregate by a unique structure, the invasome. *J Cell Sci.* 1997;110(18):2141–54.
- Dehio C. Bartonella interactions with endothelial cells and erythrocytes. *Trends Microbiol.* 2001;9(6):279–85. doi:10.1016/S0966-842X(01)02047-9.
- Dehio C, Lanz C, Pohl R, Behrens P, Bermond D, Piémont Y, et al. *Bartonella schoenbuchii* sp. nov., isolated from the blood of wild roe deer. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2001;51(4):1557–65. doi:10.1099/00207713-51-4-1557.
- Dehio C. Recent progress in understanding Bartonella-induced vascular proliferation. *Curr Opin Microbiol.* 2003;6(1):61–5. doi:10.1016/S1369-5274(03)00006-7.
- Dehio C. Molecular and cellular basis of bartonella pathogenesis. *Annu Rev Microbiol.* 2004;58:365–90. doi:10.1146/annurev.micro.58.030603.123700.
- Dehio C. *Bartonella*–host-cell interactions and vascular tumour formation. *Nat Rev Microbiol.* 2005;3(8):621. doi:10.1038/nrmicro1209.
- Dehio C. Infection-associated type IV secretion systems of *Bartonella* and their diverse roles in host cell interaction. *Cell Microbiol.* 2008;10(8):1591–8. doi:10.1111/j.1462-5822.2008.01171.x.
- Dehio C, Sander A. *Bartonella* as emerging pathogens: The 1st International Conference on *Bartonella* as Emerging Pathogens, organized by C. Dehio and A. Sander, was held at the Max-Planck-Institute, Tübingen, Germany, 5–7 March 1999. *Trends Microbiol.* 1999;7(6):226–8. doi:10.1016/S0966-842X(99)01523-1.
- Derelanko MJ. Determination of Erythrocyte Life Span in F-344, Wistar, and Sprague-Dawley Rats Using a Modification of the (³H)DFP Method. *Fundam Appl Toxicol.* 1987(9):271–6.
- Desvars-Larrive A, Pascal M, Gasqui P, Cosson J-F, Benoît E, Lattard V, et al. Population genetics, community of parasites, and resistance to rodenticides in an urban brown rat (*Rattus norvegicus*) population. *PLoS One.* 2017;12(9):e0184015. doi:10.1371/journal.pone.0184015.
- Devraj G, Beerlage C, Brüne B, Kempf VAJ. Hypoxia and HIF-1 activation in bacterial infections. *Microbes Infect.* 2017;19(3):144–56. doi:10.1016/j.micinf.2016.11.003.
- Diakou A, Di Cesare A, Accettura PM, Barros L, Iorio R, Paoletti B, et al. Intestinal parasites and vector-borne pathogens in stray and free-roaming cats living in continental and insular Greece. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11(1):e0005335. doi:10.1371/journal.pntd.0005335.

- Diniz PPVP, Billeter SA, Otranto D, Caprariis D de, Petanides T, Mylonakis ME, et al. Molecular documentation of Bartonella infection in dogs in Greece and Italy. *J Clin Microbiol*. 2009;47(5):1565–7. doi:10.1128/JCM.00082-09.
- Diniz PPVP, Beall MJ, Omark K, Chandrashekar R, Daniluk DA, Cyr KE, et al. High prevalence of tick-borne pathogens in dogs from an Indian reservation in northeastern Arizona. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2010;10(2):117–23. doi:10.1089/vbz.2008.0184.
- Diniz PPVP, Morton BA, Tngrian M, Kachani M, Barrón EA, Gavidia CM, et al. Infection of domestic dogs in Peru by zoonotic Bartonella species: a cross-sectional prevalence study of 219 asymptomatic dogs. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(9):e2393. doi:10.1371/journal.pntd.0002393.
- Diniz PPVP, Schwartz DS, Morais HSA de, Breitschwerdt EB. Surveillance for zoonotic vector-borne infections using sick dogs from southeastern Brazil. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2007a;7(4):689–97. doi:10.1089/vbz.2007.0129.
- Diniz PPVP, Maggi RG, Schwartz DS, Cadenas MB, Bradley JM, Hegarty B, Breitschwerdt EB. Canine bartonellosis: serological and molecular prevalence in Brazil and evidence of co-infection with Bartonella henselae and Bartonella vinsonii subsp. berkhoffii. *Vet Res*. 2007b;38(5):697–710. doi:10.1051/vetres:2007023.
- Dowers KL, Hawley JR, Brewer MM, Morris AK, Radecki SV, Lappin MR. Association of Bartonella species, feline calicivirus, and feline herpesvirus 1 infection with gingivostomatitis in cats. *J Feline Med Surg*. 2010;12(4):314–21. doi:10.1016/j.jfms.2009.10.007.
- Drancourt M, Birtles R, Raoult D, Chaumentin G, Vandenesch F, Etienne J. New serotype of Bartonella herisela in endocarditis and cat-scratch disease. *Lancet*. 1996;347(8999):441–3. doi:10.1016/S0140-6736(96)90012-4.
- Drummond MR, Lania BG, Diniz PPVP, Pedro Paulo Vissotto de Paiva, Gilioli R, Demolin DMR, Scorpio DG, et al. Improvement of Bartonella henselae DNA Detection in Cat Blood Samples by Combining Molecular and Culture Methods. *J Clin Microbiol* 2018. doi:10.1128/JCM.01732-17.
- Drut A, Bublot I, Breitschwerdt EB, Chabanne L, Vayssier-Taussat M, Cadoré J-L. Comparative microbiological features of Bartonella henselae infection in a dog with fever of unknown origin and granulomatous lymphadenitis. *Med Microbiol Immunol*. 2014;203(2):85–91. doi:10.1007/s00430-013-0318-x.
- Dubey JP, Bhatia CR, Lappin MR, Ferreira LR, Thorn A, Kwok OCH. Seroprevalence of Toxoplasma gondii and Bartonella spp. antibodies in cats from Pennsylvania. *J Parasitol*. 2009;95(3):578–80. doi:10.1645/GE-1933.1.
- Duncan AW, Maggi RG, Breitschwerdt EB. A combined approach for the enhanced detection and isolation of Bartonella species in dog blood samples: pre-enrichment liquid culture followed by PCR and subculture onto agar plates. *J Microbiol Methods*. 2007a;69(2):273–81. doi:10.1016/j.mimet.2007.01.010.
- Duncan AW, Maggi RG, Breitschwerdt EB. Bartonella DNA in dog saliva. *Emerg Infect Dis*. 2007b;13(12):1948–50. doi:10.3201/eid1312.070653.
- Dybing NA, Jacobson C, Irwin P, Algar D, Adams PJ. Bartonella Species Identified in Rodent and Feline Hosts from Island and Mainland Western Australia. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2016;16(4):238–44. doi:10.1089/vbz.2015.1902.
- Ebani VV, Cerri D, Andreani E. Cat scratch disease. Survey on the presence of Bartonella henselae among cats of Tuscany. *New Microbiol*. 2002;25(3):307–13.
- Ebani VV, Bertelloni F, Fratini F. Occurrence of Bartonella henselae types I and II in Central Italian domestic cats. *Res Vet Sci*. 2012;93(1):63–6. doi:10.1016/j.rvsc.2011.07.013.
- Eberhardt JM, Neal K, Shackelford T, Lappin MR. Prevalence of selected infectious disease agents in cats from Arizona. *J Feline Med Surg*. 2006;8(3):164–8. doi:10.1016/j.jfms.2005.12.002.

- Ellis BA, Regnery RL, Beati L, Bacellar F, Rood M, Glass GG, et al. Rats of the genus *Rattus* are reservoir hosts for pathogenic *Bartonella* species: an Old World origin for a New World disease? *J Infect Dis*. 1999;180(1):220–4. doi:10.1086/314824.
- Elsmo EJ, Fenton H, Cleveland CA, Shock B, Cunningham M, Howerth EW, Yabsley MJ. Necrotizing interstitial pneumonia and suppurative myocarditis associated with *Bartonella henselae* infection in three Florida pumas. *J Vet Diagn Invest*. 2018;30(5):728–32. doi:10.1177/1040638718789226.
- Engbaek K, Lawson PA. Identification of *Bartonella* species in rodents, shrews and cats in Denmark: detection of two *B. henselae* variants, one in cats and the other in the long-tailed field mouse. *APMIS*. 2004;112(6):336–41. doi:10.1111/j.1600-0463.2004.apm1120603.x.
- Engel P, Salzburger W, Liesch M, Chang C-C, Maruyama S, Lanz C, et al. Parallel Evolution of a Type IV Secretion System in Radiating Lineages of the Host-Restricted Bacterial Pathogen *Bartonella*. *PLoS Genet*. 2011;7(2):e1001296. doi:10.1371/journal.pgen.1001296.
- Engvall EO, Brändström B, Fermér C, Blomqvist G, Englund L. Prevalence of *Bartonella henselae* in young, healthy cats in Sweden. *Vet Rec*. 2003;152(12):366–9. doi:10.1136/vr.152.12.366.
- European Commission EU. GEOSTAT - Eurostat. <https://ec.europa.eu/eurostat/web/gisco/geodata/reference-data/population-distribution-demography/geostat#geostat11>. Accessed 31 Jul 2019.
- Fabbi M, Vicari N, Tranquillo M, Pozzi C, Prati P, Meneghi D de, et al. Prevalenza di *Bartonella* spp. in gatti di diverse aree del Nord Italia e rischio di trasmissione dell'infezione all'uomo. *Parassitologia*. 2004;46(1-2):127–9.
- Facer CA. Merozoites of *P. falciparum* require glycophorin for invasion into red cells. *Bull Soc Pathol Exot Filiales*. 1983;76(5):463–9.
- Feng AYT, Himsworth CG. The secret life of the city rat: a review of the ecology of urban Norway and black rats (*Rattus norvegicus* and *Rattus rattus*). *Urban Ecosyst*. 2014;17(1):149–62. doi:10.1007/s11252-013-0305-4.
- Ferrés M, Abarca K, Godoy P, García P, Palavecino E, Méndez G, et al. Presencia de *Bartonella henselae* en gatos: cuantificación del reservorio natural y riesgo de exposición humana de esta zoonosis en Chile. *Rev Med Chil*. 2005;133(12):1465–71. doi:10.4067/s0034-98872005001200008.
- Fichet-Calvet E, Jomâa I, Ben Ismail R, Ashford RW. Patterns of infection of haemoparasites in the fat sand rat, *Psammomys obesus*, in Tunisia, and effect on the host. *Ann Trop Med Parasitol*. 2000;94(1):55–68. doi:10.1080/00034983.2000.11813513.
- Firth C, Bhat M, Firth MA, Williams SH, Frye MJ, Simmonds P, et al. Detection of zoonotic pathogens and characterization of novel viruses carried by commensal *Rattus norvegicus* in New York City. *mBio*. 2014;5(5):e01933-14. doi:10.1128/mBio.01933-14.
- Fisman DN. Hemophagocytic syndromes and infection. *Emerg Infect Dis*. 2000;6(6):601–8. doi:10.3201/eid0606.000608.
- Fleischman DA, Chomel BB, Kasten RW, Stuckey MJ, Scarlet J, Liu H, et al. *Bartonella* Infection among Cats Adopted from a San Francisco Shelter, Revisited. *Appl Environ Microbiol*. 2015;81(18):6446–50. doi:10.1128/AEM.01864-15.
- Foil L, Andress E, Freeland RL, Roy AF, Rutledge R, Triche PC, O'Reilly KL. Experimental infection of domestic cats with *Bartonella henselae* by inoculation of *Ctenocephalides felis* (Siphonaptera: Pulicidae) feces. *J Med Entomol*. 1998;35(5):625–8. doi:10.1093/jmedent/35.5.625.
- Foley JE, Chomel B, Kikuchi Y, Yamamoto K, Pedersen NC. Seroprevalence of *Bartonella henselae* in cattery cats: association with cattery hygiene and flea infestation. *Vet Q*. 1998;20(1):1–5. doi:10.1080/01652176.1998.9694824.

- Fontalvo MC, Favacho ARdM, Araujo AdC, Santos NMD, Oliveira GMB de, Aguiar DM, et al. Bartonella species pathogenic for humans infect pets, free-ranging wild mammals and their ectoparasites in the Caatinga biome, Northeastern Brazil: a serological and molecular study. *Braz J Infect Dis*. 2017;21(3):290–6. doi:10.1016/j.bjid.2017.02.002.
- Fontenelle JP, Powell CC, Hill AE, Radecki SV, Lappin MR. Prevalence of serum antibodies against Bartonella species in the serum of cats with or without uveitis. *J Feline Med Surg*. 2008;10(1):41–6. doi:10.1016/j.jfms.2007.06.008.
- Foucault C, Barrau K, Brouqui P, Raoult D. Bartonella quintana Bacteremia among Homeless People. *Clin Infect Dis*. 2002;35(6):684–9. doi:10.1086/342065.
- Foucault C, Raoult D, Brouqui P. Randomized open trial of gentamicin and doxycycline for eradication of Bartonella quintana from blood in patients with chronic bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47(7):2204–7. doi:10.1128/aac.47.7.2204-2207.2003.
- Fournier P-E, Minnick MF, Lepidi H, Salvo E, Raoult D. Experimental Model of Human Body Louse Infection Using Green Fluorescent Protein-Expressing Bartonella quintana. *Infect Immun*. 2001;69(3):1876–9. doi:10.1128/IAI.69.3.1876-1879.2001.
- Fournier P-E, Ndiokubwayo J-B, Guidran J, Kelly PJ, Raoult D. Human Pathogens in Body and Head Lice. *Emerg Infect Dis*. 2002;8(12):1515–8. doi:10.3201/eid0812.020111.
- Francesco AD, Sanguinetti V, Gallina L, Gavioli R, Piva S, Baldelli R. Prevalence of antibodies to Bartonella henselae in dogs in Italy. *Vet Rec*. 2007;161(14):489–90. doi:10.1136/vr.161.14.489.
- Friedenberg SG, Balakrishnan N, Guillaumin J, Cooper ES, Lewis K, Russell DS, Breitschwerdt EB. Splenic vasculitis, thrombosis, and infarction in a febrile dog infected with Bartonella henselae. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*. 2015;25(6):789–94. doi:10.1111/vec.12367.
- Führer H-P, Blöschl I, Siehs C, Hassl A. Detection of Toxoplasma gondii, Neospora caninum, and Encephalitozoon cuniculi in the brains of common voles (Microtus arvalis) and water voles (Arvicola terrestris) by gene amplification techniques in western Austria (Vorarlberg). *Parasitol Res*. 2010a;107(2):469–73. doi:10.1007/s00436-010-1905-z.
- Führer H-P, Schneider R, Walochnik J, Auer H. Extraintestinal helminths of the common vole (Microtus arvalis) and the water vole (Arvicola terrestris) in Western Austria (Vorarlberg). *Parasitol Res*. 2010b;106(4):1001–4. doi:10.1007/s00436-010-1753-x.
- Fuhrmann O, Arvand M, Göhler A, Schmid M, Krüll M, Hippenstiel S, et al. Bartonella henselae Induces NF- κ B-Dependent Upregulation of Adhesion Molecules in Cultured Human Endothelial Cells: Possible Role of Outer Membrane Proteins as Pathogenic Factors. *Infect Immun*. 2001;69(8):5088–97. doi:10.1128/IAI.69.8.5088-5097.2001.
- Ganoe LS, Brown JD, Yabsley MJ, Lovallo MJ, Walter WD. A Review of Pathogens, Diseases, and Contaminants of Muskrats (Ondatra zibethicus) in North America. *Front Vet Sci*. 2020;7:233. doi:10.3389/fvets.2020.00233.
- Garcia FU, Wojta J, Broadley KN, Davidson JM, Hoover RL. Bartonella bacilliformis stimulates endothelial cells in vitro and is angiogenic in vivo. *Am J Pathol*. 1990;136(5):1125–35.
- Gelling M, Macdonald DW, Telfer S, Jones T, Bown K, Birtles R, Mathews F. Parasites and pathogens in wild populations of water voles (Arvicola amphibius) in the UK. *Eur J Wildl Res*. 2012;58(3):615–9. doi:10.1007/s10344-011-0584-0.
- Gerber R. *Nagetiere Deutschlands*. 2. Aufl. Lutherstadt Wittenberg: Ziemens-Verlag; 1952. p.95.
- Gerber JE, Johnson JE, Scott MA, Madhusudhan KT. Fatal Meningitis and Encephalitis Due to Bartonella henselae Bacteria. *J Forensic Sci*. 2002;47(3):640–4. doi:10.1520/JFS15307J.
- Gil H, García-Esteban C, Barandika JF, Peig J, Toledo A, Escudero R, et al. Variability of Bartonella genotypes among small mammals in Spain. *Appl Environ Microbiol*. 2010;76(24):8062–70. doi:10.1128/AEM.01963-10.

- Gil H, Escudero R, Pons I, Rodríguez-Vargas M, García-Esteban C, Rodríguez-Moreno I, et al. Distribution of *Bartonella henselae* variants in patients, reservoir hosts and vectors in Spain. *PLoS One*. 2013;8(7):e68248. doi:10.1371/journal.pone.0068248.
- Gillespie TN, Washabau RJ, Goldschmidt MH, Cullen JM, Rogala AR, Breitschwerdt EB. Detection of *Bartonella henselae* and *Bartonella clarridgeiae* DNA in hepatic specimens from two dogs with hepatic disease. *J Am Vet Med Assoc*. 2003;222(1):47-51, 35. doi:10.2460/javma.2003.222.47.
- Gilmore RD, Bellville TM, Sviat SL, Frace M. The *Bartonella vinsonii* subsp. *arupensis* Immunodominant Surface Antigen BrpA Gene, Encoding a 382-Kilodalton Protein Composed of Repetitive Sequences, Is a Member of a Multigene Family Conserved among *Bartonella* Species. *Infect Immun*. 2005;73(5):3128–36. doi:10.1128/IAI.73.5.3128-3136.2005.
- Glaus T, Hofmann-Lehmann R, Greene C, Glaus B, Wolfensberger C, Lutz H. Seroprevalence of *Bartonella henselae* infection and correlation with disease status in cats in Switzerland. *J Clin Microbiol*. 1997;35(11):2883–5.
- Godet C, Roblot F, Le Moal G, Roblot P, Frat JP, Becq-giraudon B. Cat-Scratch Disease Presenting as a Breast Mass. *Scand J Infect Dis*. 2004;36(6-7):493–4. doi:10.1080/00365540410020235.
- Goel VK, Li X, Chen H, Liu S-C, Chishti AH, Oh SS. Band 3 is a host receptor binding merozoite surface protein 1 during the *Plasmodium falciparum* invasion of erythrocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(9):5164–9. doi:10.1073/pnas.0834959100.
- Golly E, Breitschwerdt EB, Balakrishnan N, Moore D, Bizikova P. *Bartonella henselae*, *Bartonella koehlerae* and *Rickettsia rickettsii* seroconversion and seroreversion in a dog with acute-onset fever, lameness, and lymphadenopathy followed by a protracted disease course. *Vet Parasitol*. 2017;7:19–24. doi:10.1016/j.vprsr.2016.12.002.
- Gracia MJ, Marcén JM, Pinal R, Calvete C, Rodes D. Prevalence of *Rickettsia* and *Bartonella* species in Spanish cats and their fleas. *J Vector Ecol*. 2015;40(2):233–9. doi:10.1111/jvec.12159.
- Greene CE, McDermott M, Jameson PH, Atkins CL, Marks AM. *Bartonella henselae* infection in cats: evaluation during primary infection, treatment, and rechallenge infection. *J Clin Microbiol*. 1996;34(7):1682–5.
- Gressner AM, Arndt T. *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019.
- Grundmann AW, Tsai Y-H. Some Parasites of the Muskrat, *Ondatra zibethicus* from the Salt Lake Valley, Utah. *Trans Am Microsc Soc*. 1967;86(2):139. doi:10.2307/3224680.
- Gundi VAKB, Davoust B, Khamis A, Boni M, Raoult D, La Scola B. Isolation of *Bartonella rattimassiliensis* sp. nov. and *Bartonella phoceensis* sp. nov. from European *Rattus norvegicus*. *J Clin Microbiol*. 2004a;42(8):3816–8. doi:10.1128/JCM.42.8.3816-3818.2004.
- Gundi VAKB, Taylor C, Raoult D, La Scola B. *Bartonella rattaaustraliani* sp. nov., *Bartonella queenslandensis* sp. nov. and *Bartonella coopersplainsensis* sp. nov., identified in Australian rats. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2009;59(12):2956–61. doi:10.1099/ijs.0.002865-0.
- Gundi VAKB, Kosoy MY, Myint KSA, Shrestha SK, Shrestha MP, Pavlin JA, Gibbons RV. Prevalence and Genetic Diversity of *Bartonella* Species Detected in Different Tissues of Small Mammals in Nepal. *Appl Environ Microbiol* 2010;76(24):8247–54. doi:10.1128/AEM.01180-10.
- Gundi VAKB, Billeter SA, Rood MP, Kosoy MY. *Bartonella* spp. in rats and zoonoses, Los Angeles, California, USA. *Emerg Infect Dis*. 2012a;18(4):631–3. doi:10.3201/eid1804.110816.
- Gundi VAKB, Kosoy MY, Makundi RH, Laudisoit A. Identification of Diverse *Bartonella* Genotypes among Small Mammals from Democratic Republic of Congo and Tanzania. *Am J Trop Med Hyg*. 2012b;87(2):319–26. doi:10.4269/ajtmh.2012.11-0555.
- Gundi VAKB, Bourry O, Davoust B, Raoult D, La Scola B. *Bartonella clarridgeiae* and *B. henselae* in Dogs, Gabon. *Emerg Infect Dis*. 2004b;10(12):2261–2. doi:10.3201/eid1012.040359.

- Guptill L. Bartonellosis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2003;33(4):809–25. doi:10.1016/S0195-5616(03)00024-X.
- Guptill L. Feline bartonellosis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2010;40(6):1073–90. doi:10.1016/j.cvsm.2010.07.009.
- Guptill L, Slater L, Wu C-C, Lin T-L, Glickman LT, Welch DF, HogenEsch H. Experimental Infection of Young Specific Pathogen-Free Cats with *Bartonella henselae*. *J Infect Dis.* 1997;176(1):206–16. doi:10.1086/514026.
- Gurfield AN, Boulouis H-J, Chomel BB, Kasten RW, Heller R, Bouillin C, et al. Epidemiology of *Bartonella* infection in domestic cats in France. *Vet Microbiol.* 2001;80(2):185–98. doi:10.1016/S0378-1135(01)00304-2.
- Gutiérrez R, Morick D, Gross I, Winkler R, Abdeen Z, Harrus S. Bartonellae in domestic and stray cats from Israel: comparison of bacterial cultures and high-resolution melt real-time PCR as diagnostic methods. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2013;13(12):857–64. doi:10.1089/vbz.2013.1308.
- Gutiérrez R, Krasnov B, Morick D, Gottlieb Y, Khokhlova IS, Harrus S. *Bartonella* infection in rodents and their flea ectoparasites: an overview. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2015;15(1):27–39. doi:10.1089/vbz.2014.1606.
- Gutiérrez R, Vayssier-Taussat M, Buffet J-P, Harrus S. Guidelines for the Isolation, Molecular Detection, and Characterization of *Bartonella* Species. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2017;17(1):42–50. doi:10.1089/vbz.2016.1956.
- Guzel M, Celebi B, Yalcin E, Koenhemi L, Mamak N, Pasa S, Aslan O. A serological investigation of *Bartonella henselae* infection in cats in Turkey. *J Vet Med Sci.* 2011;73(11):1513–6. doi:10.1292/jvms.11-0217.
- Haimerl M, Tenter AM, Simon K, Rommel M, Hilger J, Autenrieth IB. Seroprevalence of *Bartonella henselae* in cats in Germany. *J Med Microbiol.* 1999;48(9):849–56. doi:10.1099/00222615-48-9-849.
- Hamel D, Silaghi C, Knaus M, Visser M, Kusi I, Rapti D, et al. Detection of *Babesia canis* subspecies and other arthropod-borne diseases in dogs from Tirana, Albania. *Wien Klin Wochenschr.* 2009;121 Suppl 3:42–5. doi:10.1007/s00508-009-1234-3.
- Han J-I, Chang D-W, Na K-J. A multiplex quantitative real-time polymerase chain reaction panel for detecting neurologic pathogens in dogs with meningoencephalitis. *Am J Anim Vet Sci.* 2015;16(3):341–7. doi:10.4142/jvs.2015.16.3.341.
- Harms A, Dehio C. Intruders below the radar: molecular pathogenesis of *Bartonella* spp. *Clin Microbiol Rev.* 2012;25(1):42–78. doi:10.1128/CMR.05009-11.
- Harrison A, Bown KJ, Montgomery WI, Birtles RJ. *Ixodes ricinus* is not an epidemiologically relevant vector of *Bartonella* species in the wood mouse (*Apodemus sylvaticus*). *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2012;12(5):366–71. doi:10.1089/vbz.2011.0807.
- Harrus S, Bar-Gal GK, Golan A, Elazari-Volcani R, Kosoy MY, Morick D, et al. Isolation and Genetic Characterization of a *Bartonella* Strain Closely Related to *Bartonella tribocorum* and *Bartonella elizabethae* in Israeli Commensal Rats. *Am J Trop Med Hyg.* 2009;81(1):55–8. doi:10.4269/ajtmh.2009.81.55.
- Hayem F, Chacar S, Hayem G. *Bartonella henselae* infection mimicking systemic onset juvenile chronic arthritis in a 2 ½-year-old girl. *J Rheumatol.* 1996;23(7):1263–5.
- Heller R, Artois M, Xemar V, Briel DD, Gehin H, Jaulhac B, et al. Prevalence of *Bartonella henselae* and *Bartonella clarridgeiae* in stray cats. *J Clin Microbiol.* 1997;35(6):1327–31.
- Heller R, Riegel P, Hansmann Y, Delacour G, Bermond D, Dehio C, et al. *Bartonella tribocorum* sp. nov., a new *Bartonella* species isolated from the blood of wild rats. *Int J Syst Bacteriol.* 1998;48 Pt 4:1333–9. doi:10.1099/00207713-48-4-1333.

- Heller R, Kubina M, Mariet P, Riegel P, Delacour G, Dehio C, et al. *Bartonella alsatica* sp. nov., a new *Bartonella* species isolated from the blood of wild rabbits. *Int J Syst Evol Microbiol*. 1999;49(1):283–8. doi:10.1099/00207713-49-1-283.
- Henn JB, Liu C-H, Kasten RW, VanHorn BA, Beckett LA, Kass PH, Chomel BB. Seroprevalence of antibodies against *Bartonella* species and evaluation of risk factors and clinical signs associated with seropositivity in dogs. *Am J Vet Res*. 2005;66(4):688–94. doi:10.2460/ajvr.2005.66.688.
- Henn JB, VanHorn BA, Kasten RW, Kachani M, Chomel BB. Antibodies to *Bartonella vinsonii* subsp. *Berkhoffii* in Moroccan dogs. *Am J Trop Med Hyg*. 2006;74(2):222–3.
- Henn JB, Gabriel MW, Kasten RW, Brown RN, Theis JH, Foley JE, Chomel BB. Gray foxes (*Urocyon cinereoargenteus*) as a potential reservoir of a *Bartonella clarridgeiae*-like bacterium and domestic dogs as part of a sentinel system for surveillance of zoonotic arthropod-borne pathogens in northern California. *J Clin Microbiol*. 2007;45(8):2411–8. doi:10.1128/JCM.02539-06.
- Hertig M. *Phlebotomus* and Carrion's Disease. I. Introduction. II. Transmission Experiments with wild Sandflies. III. Field Studies on *Phlebotomus*: IV. Massive Infections of the Sandfly Proboscis with unidentified Microorganisms. *Am J Trop Med Hyg*. 1942;22(4 Suppl).
- Heuser E, Fischer S, Ryll R, Mayer-Scholl A, Hoffmann D, Spahr C, et al. Survey for zoonotic pathogens in Norway rat populations from Europe. *Pest Manag Sci*. 2017;73(2):341–8. doi:10.1002/ps.4339.
- Hicks LD, Minnick MF. Human vascular endothelial cells express epithelial growth factor in response to infection by *Bartonella bacilliformis*. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020;14(4):e0008236. doi:10.1371/journal.pntd.0008236.
- Hildebrand J, Paziewska-Harris A, Zaleśny G, Harris PD. PCR Characterization Suggests that an Unusual Range of *Bartonella* Species Infect the Striped Field Mouse (*Apodemus agrarius*) in Central Europe. *Appl Environ Microbiol* 2013;79(16):5082–4. doi:10.1128/AEM.01013-13.
- Himsworth CG, Zabek E, Tang P, Parsons KL, Koehn M, Jardine CM, Patrick DM. Bacteria isolated from conspecific bite wounds in Norway and black rats: implications for rat bite-associated infections in people. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2014a;14(2):94–100. doi:10.1089/vbz.2013.1417.
- Himsworth CG, Jardine CM, Parsons KL, Feng AYT, Patrick DM. The characteristics of wild rat (*Rattus* spp.) populations from an inner-city neighborhood with a focus on factors critical to the understanding of rat-associated zoonoses. *PLoS One*. 2014b;9(3):e91654. doi:10.1371/journal.pone.0091654.
- Himsworth CG, Bai Y, Kosoy MY, Wood H, DiBernardo A, Lindsay R, et al. An investigation of *Bartonella* spp., *Rickettsia typhi*, and Seoul hantavirus in rats (*Rattus* spp.) from an inner-city neighborhood of Vancouver, Canada: is pathogen presence a reflection of global and local rat population structure. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2015;15(1):21–6. doi:10.1089/vbz.2014.1657.
- Hjelm E, McGill S, Blomqvist G. Prevalence of antibodies to *Bartonella henselae*, *B. elizabethae* and *B. quintana* in Swedish domestic cats. *Scand J Infect Dis*. 2002;34(3):192–6. doi:10.1080/00365540110080188.
- Holmberg M, McGill S, Ehrenborg C, Wesslen L, Hjelm E, Darelid J, et al. Evaluation of human seroreactivity to *Bartonella* species in Sweden. *J Clin Microbiol*. 1999;37(5):1381–4.
- Holmberg M, MILLS JN, McGill S, BENJAMIN G, Ellis BA. *Bartonella* infection in sylvatic small mammals of central Sweden. *Epidemiol Infect*. 2003;130(1):149–57. doi:10.1017/S0950268802008075.
- Honadel TE, Chomel BB, Yamamoto K, Chang C, Farver TB. Seroepidemiology of *Bartonella vinsonii* subsp. *berkhoffii* exposure among healthy dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 2001;219(4):480–4. doi:10.2460/javma.2001.219.480.
- Hong J, Li Y, Hua X, Bai Y, Wang C, Zhu C, et al. Lymphatic Circulation Disseminates *Bartonella* Infection Into Bloodstream. *J Infect Dis*. 2017;215(2):303–11. doi:10.1093/infdis/jiw526.

- Hsieh J-W, Tung K-C, Chen W-C, Lin J-W, Chien L-J, Hsu Y-M, et al. Epidemiology of Bartonella Infection in Rodents and Shrews in Taiwan. *Zoonoses Public Health*. 2010;57(6):439–46. doi:10.1111/j.1863-2378.2009.01234.x.
- Huarcaya E, Maguina C, Best I, Solorzano N, Leeman L. Immunological response in cases of complicated and uncomplicated bartonellosis during pregnancy. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2007;49(5):335–7. doi:10.1590/S0036-46652007000500012.
- Huarcaya E, Best I, Rodriguez-Tafur J, Maguiña C, Solórzano N, Menacho J, et al. Cytokines and T-Lymphocyte count in patients in the acute and chronic phases of Bartonella bacilliformis infection in an endemic area in Peru: a pilot study. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2011;53(3):149–54. doi:10.1590/S0036-46652011000300006.
- Hubert J, Kopecky J, Perotti MA, Nesvorna M, Braig HR, Sagova-Mareckova M, et al. Detection and identification of species-specific bacteria associated with synanthropic mites. *Microb Ecol*. 2012;63(4):919–28. doi:10.1007/s00248-011-9969-6.
- Ihler GM. Bartonella bacilliformis: dangerous pathogen slowly emerging from deep background. *FEMS Microbiol Lett*. 1996;144(1):1–11. doi:10.1111/j.1574-6968.1996.tb08501.x.
- Inoue K, Maruyama S, Kabeya H, Yamada N, Ohashi N, Sato Y, et al. Prevalence and genetic diversity of Bartonella species isolated from wild rodents in Japan. *Appl Environ Microbiol*. 2008;74(16):5086–92. doi:10.1128/AEM.00071-08.
- Inoue K, Maruyama S, Kabeya H, Hagiya K, Izumi Y, Une Y, Yoshikawa Y. Exotic Small Mammals as Potential Reservoirs of Zoonotic Bartonella spp. *Emerg Infect Dis*. 2009a;15(4):526–32. doi:10.3201/eid1504.081223.
- Inoue K, Maruyama S, Kabeya H, Kawanami K, Yanai K, Jitchum S, Jittapapong S. Prevalence of Bartonella infection in cats and dogs in a metropolitan area, Thailand. *Epidemiol Infect*. 2009b;137(11):1568–73. doi:10.1017/S095026880900257X.
- Ito S, Vinson JW. Fine Structure of Rickettsia quintana Cultivated In Vitro and in the Louse. *J Bacteriol*. 1965;89(2):481–95.
- Iwaki-Egawa S, Ihler GM. Comparison of the abilities of proteins from Bartonella bacilliformis and Bartonella henselae to deform red cell membranes and to bind to red cell ghost proteins. *FEMS Microbiol Lett*. 1997;157(1):207–17. doi:10.1111/j.1574-6968.1997.tb12775.x.
- Jackson LA, Spaeh DH, Kippen DA, Sugg NK, Regnery RL, Sayers MH, Stamm WE. Seroprevalence to Bartonella quintana among Patients at a Community Clinic in Downtown Seattle. *J Infect Dis*. 1996;173(4):1023–6. doi:10.1093/infdis/173.4.1023.
- Jacomo V, Kelly PJ, Raoult D. Natural History of Bartonella Infections (an Exception to Koch's Postulate). *Clin Diagn Lab Immunol*. 2002;9(1):8–18. doi:10.1128/CDLI.9.1.8-18.2002.
- Jameson P, Greene C, Regnery R, Dryden M, Marks A, Brown J, et al. Prevalence of Bartonella henselae Antibodies in Pet Cats throughout Regions of North America. *J Infect Dis*. 1995;172(4):1145–9. doi:10.1093/infdis/172.4.1145.
- Janka GE. Hemophagocytic syndromes. *Blood Rev*. 2007;21(5):245–53. doi:10.1016/j.blre.2007.05.001.
- Jardine C, Appleyard G, Kosoy MY, McColl D, Chirino-Trejo M, Wobeser G, Leighton FA. Rodent-associated Bartonella in Saskatchewan, Canada. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2005;5(4):402–9. doi:10.1089/vbz.2005.5.402.
- Jardine C, Waldner C, Wobeser G, Leighton FA. Demographic features of Bartonella infections in Richardson's ground squirrels (Spermophilus richardsonii). *J Wildl Dis*. 2006;42(4):739–49. doi:10.7589/0090-3558-42.4.739.
- Jinks MR, English RV, Gilger BC. Causes of endogenous uveitis in cats presented to referral clinics in North Carolina. *Vet Ophthalmol*. 2016;19 Suppl 1:30–7. doi:10.1111/vop.12324.

- Jiyipong T, Jittapalapong S, Morand S, Raoult D, Rolain J-M. Prevalence and Genetic Diversity of *Bartonella* spp. in Small Mammals from Southeastern Asia. *Appl Environ Microbiol* 2012;78(23):8463–6. doi:10.1128/AEM.02008-12.
- Jones SL, Maggi R, Shuler J, Alward A, Breitschwerdt EB. Detection of *Bartonella henselae* in the Blood of 2 Adult Horses. *J Vet Intern Med*. 2008;22(2):495–8. doi:10.1111/j.1939-1676.2008.0043.x.
- Joshi SG, Francis CW, Silverman DJ, Sahni SK. Nuclear Factor κ B Protects against Host Cell Apoptosis during *Rickettsia rickettsii* Infection by Inhibiting Activation of Apical and Effector Caspases and Maintaining Mitochondrial Integrity. *Infect Immun*. 2003;71(7):4127–36. doi:10.1128/IAI.71.7.4127-4136.2003.
- Julius RS, Bastos AD, Chimimba CT, Brettschneider H. Dynamics of Rodent-borne zoonotic diseases and their reservoir hosts: invasive *Rattus* in South Africa. In *Proceedings of the Vertebrate Pest Conference (Vol. 25, No. 25)*. Davis: Univ. of Calif; 2012. doi:10.5070/V425110574.
- Jurke A, Bannert N, Brehm K, Fingerle V, Kempf VAJ, Kömpf D, et al. Serological survey of *Bartonella* spp., *Borrelia burgdorferi*, *Brucella* spp., *Coxiella burnetii*, *Francisella tularensis*, *Leptospira* spp., *Echinococcus*, Hanta-, TBE- and XMR-virus infection in employees of two forestry enterprises in North Rhine–Westphalia, Germany, 2011–2013. *Int J Med Microbiol*. 2015;305(7):652–62. doi:10.1016/j.ijmm.2015.08.015.
- Juvet F, Lappin MR, Brennan S, Mooney CT. Prevalence of selected infectious agents in cats in Ireland. *J Feline Med Surg*. 2010;12(6):476–82. doi:10.1016/j.jfms.2010.02.003.
- Kabeya H, Yamasaki A, Ikariya M, Negishi R, Chomel BB, Maruyama S. Characterization of Th1 activation by *Bartonella henselae* stimulation in BALB/c mice: Inhibitory activities of interleukin-10 for the production of interferon- γ in spleen cells. *Vet Microbiol*. 2007;119(2):290–6. doi:10.1016/j.vetmic.2006.08.010.
- Kabeya H, Inoue K, Izumi Y, MORITA T, IMAI S, Maruyama S. *Bartonella* Species in Wild Rodents and the Infested Fleas in Japan. *J Vet Med Sci*. 2011;1107190581. doi:10.1292/jvms.11-0134.
- Kaiser PO, Riess T, Wagner CL, Linke D, Lupas AN, Schwarz H, et al. The head of *Bartonella* adhesin A is crucial for host cell interaction of *Bartonella henselae*. *Cell Microbiol*. 2008;10(11):2223–34. doi:10.1111/j.1462-5822.2008.01201.x.
- Kaiser PO, Riess T, O'Rourke F, Linke D, Kempf VAJ. *Bartonella* spp.: throwing light on uncommon human infections. *Int J Med Microbiol*. 2011;301(1):7–15. doi:10.1016/j.ijmm.2010.06.004.
- Kamani J, Morick D, Mumcuoglu KY, Harrus S. Prevalence and Diversity of *Bartonella* Species in Commensal Rodents and Ectoparasites from Nigeria, West Africa. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(5):e2246. doi:10.1371/journal.pntd.0002246.
- Kamrani A, Parreira VR, Greenwood J, Prescott JF. The prevalence of *Bartonella*, hemoplasma, and *Rickettsia felis* infections in domestic cats and in cat fleas in Ontario. *Can J Vet Res*. 2008;72(5):411–9.
- Kandelaki G, Malania L, Bai Y, Chakvetadze N, Katsitadze G, Imnadze P, et al. Human Lymphadenopathy Caused by Ratborne *Bartonella*, Tbilisi, Georgia. *Emerg Infect Dis*. 2016;22(3):544–6. doi:10.3201/eid2203.151823.
- Kaneko KI, Hamada S, Kasai Y, Kato E. Occurrence of *Yersinia enterocolitica* in house rats. *Appl Environ Microbiol*. 1978;36(2):314–8.
- Karagöz A, Çelebi B, Şişek H, Taner M, Kilic S, Durmaz R, Ertek M. Detection of *Bartonella* spp. in field mice (*Microtus socialis*) by culture and PCR. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*. 2013(60):235–9.
- Kelly PJ, Matthewman LA, Hayter D, Downey S, Wray K, Bryson NR, Raoult D. *Bartonella* (*Rochalimaea*) *henselae* in southern Africa—evidence for infections in domestic cats and implications for veterinarians. *J S Afr Vet Assoc*. 1996;67(4):182–7.

- Kelly PJ, Rooney JJA, Marston EL, Jones DC, Regnery RL. *Bartonella henselae* isolated from cats in Zimbabwe. *Lancet*. 1998;351(9117):1706. doi:10.1016/S0140-6736(05)77744-8.
- Kelly PJ, Eoghain GN, Raoult D. Antibodies reactive with *Bartonella henselae* and *Ehrlichia canis* in dogs from the communal lands of Zimbabwe. *J S Afr Vet Assoc*. 2004;75(3):116–20. doi:10.4102/jsava.v75i3.465.
- Kempf VA, Volkmann B, Schaller M, Sander CA, Alitalo K, Riess T, Autenrieth IB. Evidence of a leading role for VEGF in *Bartonella henselae*-induced endothelial cell proliferations. *Cell Microbiol*. 2001;3(9):623–32. doi:10.1046/j.1462-5822.2001.00144.x.
- Kempf VAJ, Schaller M, Behrendt S, Volkmann B, Aepfelbacher M, Cakman I, Autenrieth IB. Interaction of *Bartonella henselae* with endothelial cells results in rapid bacterial rRNA synthesis and replication. *Cell Microbiol*. 2000;2(5):431–41. doi:10.1046/j.1462-5822.2000.00072.x.
- Kempf VAJ, Lebidziejewski M, Alitalo K, Walzlein J-H, Eehalt U, Fiebig J, et al. Activation of hypoxia-inducible factor-1 in bacillary angiomatosis: evidence for a role of hypoxia-inducible factor-1 in bacterial infections. *Circulation*. 2005;111(8):1054–62. doi:10.1161/01.CIR.0000155608.07691.B7.
- Kempf VAJ, Hitziger N, Riess T, Autenrieth IB. Do plant and human pathogens have a common pathogenicity strategy? *Trends Microbiol*. 2002;10(6):269–75. doi:10.1016/S0966-842X(02)02372-7.
- Keret D, Giladi M, Kletter Y, Wientroub S. Cat-scratch disease osteomyelitis from a dog scratch. *J Bone Joint Surg Am*. 1998;80(5):766–7.
- Kerkhoff FT, Bergmans AMC, van der Zee A, Rothova A. Demonstration of *Bartonella grahamii* DNA in Ocular Fluids of a Patient with Neuroretinitis. *J Clin Microbiol*. 1999;37(12):4034–8. doi:10.1128/JCM.37.12.4034-4038.1999.
- Kernif T, Aissi M, Doumandji S-E, Chomel BB, Raoult D, Bitam I. Molecular evidence of *Bartonella* infection in domestic dogs from Algeria, North Africa, by polymerase chain reaction (PCR). *Am J Trop Med Hyg*. 2010;83(2):298–300. doi:10.4269/ajtmh.2010.09-0052.
- Kim C-M, Kim J-Y, Yi Y-H, Lee M-J, Cho M-r, Shah DH, et al. Detection of *Bartonella* species from ticks, mites and small mammals in Korea. *Am J Anim Vet Sci*. 2005;6(4):327–34.
- Kim Y-s, Seo K-w, Lee J-h, Choi E-w, Lee H-w, Hwang C-y, et al. Prevalence of *Bartonella henselae* and *Bartonella clarridgeiae* in cats and dogs in Korea. *Am J Anim Vet Sci*. 2009;10(1):85–7. doi:10.4142/jvs.2009.10.1.85.
- Kirby JE, Nekorchuk DM. *Bartonella*-associated endothelial proliferation depends on inhibition of apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(7):4656–61. doi:10.1073/pnas.072292699.
- Klangthong K, Promstaporn S, Leepitakrat S, Schuster AL, McCardle PW, Kosoy M, Takhampunya R. The Distribution and Diversity of *Bartonella* Species in Rodents and Their Ectoparasites across Thailand. *PLoS One*. 2015;10(10):e0140856. doi:10.1371/journal.pone.0140856.
- Knap N, Duh D, Birtles R, Trilar T, Petrovec M, Avšič-Županc T. Molecular detection of *Bartonella* species infecting rodents in Slovenia. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2007;50(1):45–50. doi:10.1111/j.1574-695X.2007.00226.x.
- Koehler JE, Tappero JW. Bacillary Angiomatosis and Bacillary Peliosis in Patients Infected with Human. *Clin Infect Dis*. 1993(4):612–24.
- Koehler JE, Quinn FD, Berger TG, LeBoit PE, Tappero JW. Isolation of *Rochalimaea* Species from Cutaneous and Osseous Lesions of Bacillary Angiomatosis. *N Engl J Med*. 1992;327(23):1625–31. doi:10.1056/NEJM199212033272303.
- Koesling J, Aebischer T, Falch C, Schüle R, Dehio C. Cutting Edge: Antibody-Mediated Cessation of Hemotropic Infection by the Intraerythrocytic Mouse Pathogen *Bartonella grahamii*. *J Immunol*. 2001;167(1):11–4. doi:10.4049/jimmunol.167.1.11.

- Kordick DL, Breitschwerdt EB. Relapsing bacteremia after blood transmission of *Bartonella henselae* to cats. *Am J Vet Res.* 1997;58(5):492–7.
- Kordick DL, Breitschwerdt EB. Persistent infection of pets within a household with three *Bartonella* species. *Emerg Infect Dis.* 1998;4(2):325–8.
- Kordick DL, Papich MG, Breitschwerdt EB. Efficacy of enrofloxacin or doxycycline for treatment of *Bartonella henselae* or *Bartonella clarridgeiae* infection in cats. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997;41(11):2448–55. doi:10.1128/AAC.41.11.2448.
- Kordick DL, Brown TT, Shin K, Breitschwerdt EB. Clinical and Pathologic Evaluation of Chronic *Bartonella henselae* or *Bartonella clarridgeiae* Infection in Cats. *J Clin Microbiol.* 1999;37(5):1536–47.
- Kosoy MY, Regnery RL, Tzianabos T, Marston EL, Jones DC, Green D, et al. Distribution, Diversity, and Host Specificity of *Bartonella* in Rodents from the Southeastern United States. *Am J Trop Med Hyg.* 1997;57(5):578–88. doi:10.4269/ajtmh.1997.57.578.
- Kosoy M, Murray M, Robert D. Gilmore, JR., Bai Y, Gage KL. *Bartonella* Strains from Ground Squirrels Are Identical to *Bartonella washoensis* Isolated from a Human Patient. *J Clin Microbiol.* 2003;41(2):645–50. doi:10.1128/JCM.41.2.645-650.2003.
- Kosoy M, Mandel E, Green D, Marston E, Childs J. Prospective Studies of *Bartonella* of Rodents. Part I. Demographic and Temporal Patterns in Population Dynamics. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2004;4(4):285–95.
- Kosoy M, Bai Y, Lynch T, Kuzmin IV, Niezgodna M, Franka R, et al. *Bartonella* spp. in Bats, Kenya. *Emerg Infect Dis.* 2010a;16(12):1875–81. doi:10.3201/eid1612.100601.
- Kosoy M, Bai Y, Sheff K, Morway C, Baggett H, Maloney SA, et al. Identification of *Bartonella* infections in febrile human patients from Thailand and their potential animal reservoirs. *Am J Trop Med Hyg.* 2010b;82(6):1140–5. doi:10.4269/ajtmh.2010.09-0778.
- Kostianovsky M, Greco MA. Angiogenic Process in Bacillary Angiomatosis. *Ultrastruct Pathol.* 1994;18(3):349–55. doi:10.3109/01913129409023203.
- Kostrzewski J. The Epidemiology of Trench Fever. *Bull Int Acad Pol Sci Let Cl Med.* 1949(7/10):233–63.
- Krieg NR, Brenner DJ, Staley JR. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology.* 2. Aufl. Dordrecht: Springer; 2007.
- Kyme PA, Haas A, Schaller M, Peschel A, Iredell J, Kempf VAJ. Unusual trafficking pattern of *Bartonella henselae* containing vacuoles in macrophages and endothelial cells. *Cell Microbiol.* 2005;7(7):1019–34. doi:10.1111/j.1462-5822.2005.00531.x.
- Lamas C, Curi A, Bóia MN, Lemos ERS. Human bartonellosis: seroepidemiological and clinical features with an emphasis on data from Brazil - A review. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2008;103(3):221–35. doi:10.1590/S0074-02762008000300001.
- Lantos PM, Maggi RG, Ferguson B, Varkey J, Park LP, Breitschwerdt EB, Woods CW. Detection of *Bartonella* species in the blood of veterinarians and veterinary technicians: a newly recognized occupational hazard. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2014;14(8):563–70. doi:10.1089/vbz.2013.1512.
- Lappin MR, Black JC. *Bartonella* spp infection as a possible cause of uveitis in a cat. *J Am Vet Med Assoc.* 1999;214(8):1205-7, 1200.
- Lappin MR, Kordick DL, Breitschwerdt EB. *Bartonella* spp antibodies and DNA in aqueous humour of cats. *J Feline Med Surg.* 2000;2(1):61–8. doi:10.1053/jfms.2000.0067.
- Lappin MR, Breitschwerdt E, Brewer M, Hawley J, Hegarty B, Radecki S. Prevalence of *Bartonella* species antibodies and *Bartonella* species DNA in the blood of cats with and without fever. *J Feline Med Surg.* 2009;11(2):141–8. doi:10.1016/j.jfms.2008.06.005.
- Lashnits E, Correa M, Hegarty BC, Birkenheuer A, Breitschwerdt EB. *Bartonella* Seroepidemiology in Dogs from North America, 2008–2014. *J Vet Intern Med.* 2018;32(1):222–31. doi:10.1111/jvim.14890.

- LeBoit PE, Berger TG, Egbert BM, Beckstead JH, Yen TS, Stoler MH. Bacillary angiomatosis. The histopathology and differential diagnosis of a pseudoneoplastic infection in patients with human immunodeficiency virus disease. *Am J Surg Pathol*. 1989;13(11):909–20.
- Ledina D, Rincić J, Ivić I, Marasović D. A child with *Bartonella henselae* osteomyelitis of the right humerus. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2004;12(2):92–5.
- Lee SA, Plett SK, Luetkemeyer AF, Borgo GM, Ohliger MA, Conrad MB, et al. *Bartonella quintana* Aortitis in a Man with AIDS, Diagnosed by Needle Biopsy and 16S rRNA Gene Amplification. *J Clin Microbiol*. 2015;53(8):2773–6. doi:10.1128/JCM.02888-14.
- Lei BR, Olival KJ. Contrasting Patterns in Mammal–Bacteria Coevolution: *Bartonella* and *Leptospira* in Bats and Rodents. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(3):e2738. doi:10.1371/journal.pntd.0002738.
- Leibovitz K, Pearce L, Brewer M, Lappin MR. *Bartonella* species antibodies and DNA in cerebral spinal fluid of cats with central nervous system disease. *J Feline Med Surg*. 2008;10(4):332–7. doi:10.1016/j.jfms.2007.12.011.
- Levy JK, Crawford PC, Lappin MR, Dubovi EJ, Levy MG, Alleman R, et al. Infectious diseases of dogs and cats on Isabela Island, Galapagos. *J Vet Intern Med*. 2008;22(1):60–5. doi:10.1111/j.1939-1676.2007.0034.x.
- Lin J-W, Chen C-Y, Chen W-C, Chomel BB, Chang C-C. Isolation of *Bartonella* species from rodents in Taiwan including a strain closely related to ‘*Bartonella rochalimae*’ from *Rattus norvegicus*. *J Med Microbiol*. 2008;57(Pt 12):1496–501. doi:10.1099/jmm.0.2008/004671-0.
- Liu Q, Sun J, Lu L, Fu G, Ding G, Song X, et al. Detection of *Bartonella* species in small mammals from Zhejiang Province, China. *J Wildl Dis*. 2010;46(1):179–85. doi:10.7589/0090-3558-46.1.179.
- Lobetti R, Lappin MR. Prevalence of *Toxoplasma gondii*, *Bartonella* species and haemoplasma infection in cats in South Africa. *J Feline Med Surg*. 2012;14(12):857–62. doi:10.1177/1098612X12452495.
- Lucey D, Dolan MJ, Moss CW, Garcia M, Hollis DG, Wegner S, et al. Relapsing Illness Due to *Rochalimaea henselae* in Immunocompetent Hosts: Implication for Therapy and New Epidemiological Associations. *Clin Infect Dis*. 1992;14(3):683–8. doi:10.1093/clinids/14.3.683.
- Luria BJ, Levy JK, Lappin MR, Breitschwerdt EB, Legendre AM, Hernandez JA, et al. Prevalence of infectious diseases in feral cats in Northern Florida. *J Feline Med Surg*. 2004;6(5):287–96. doi:10.1016/j.jfms.2003.11.005.
- MacDonald KA, Chomel BB, Kittleson MD, Kasten RW, Thomas WP, Pesavento P. A Prospective Study of Canine Infective Endocarditis in Northern California (1999–2001): Emergence of *Bartonella* as a Prevalent Etiologic Agent. *J Vet Intern Med*. 2004;18(1):56–64. doi:10.1111/j.1939-1676.2004.tb00136.x.
- MacKichan JK, Gerns HL, Chen Y-T, Zhang P, Koehler JE. A *SacB* Mutagenesis Strategy Reveals that the *Bartonella quintana* Variably Expressed Outer Membrane Proteins Are Required for Bloodstream Infection of the Host. *Infect Immun*. 2008;76(2):788–95. doi:10.1128/IAI.01174-07.
- Maggi RG, Raverty SA, Lester SJ, Huff DG, Haulena M, Ford SL, et al. *Bartonella henselae* in captive and hunter-harvested Beluga (*delphinapterus leucas*). *J Wildl Dis*. 2008;(4) 44):871–7.
- Maggi RG, Mascarelli PE, Pultorak EL, Hegarty BC, Bradley JM, Mozayeni BR, Breitschwerdt EB. *Bartonella* spp. bacteremia in high-risk immunocompetent patients. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2011;71(4):430–7. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2011.09.001.
- Maguina C, Gotuzzo E. Bartonellosis: New and Old. *Infect Dis Clin North Am*. 2000;14(1):1–22. doi:10.1016/S0891-5520(05)70215-4.
- Maguina C, Garcia PJ, Gotuzzo E, Cordero L, Spach DH. Bartonellosis (Carrión’s Disease) in the Modern Era. *Clin Infect Dis*. 2001;33(6):772–9. doi:10.1086/322614.
- Maguina C, Guerra H, Ventosilla P. Bartonellosis. *Clin Dermatol*. 2009;27(3):271–80. doi:10.1016/j.clindermatol.2008.10.006.

- Maia C, Ramos C, Coimbra M, Bastos F, Martins A, Pinto P, et al. Bacterial and protozoal agents of feline vector-borne diseases in domestic and stray cats from southern Portugal. *Parasit Vectors*. 2014;7:115. doi:10.1186/1756-3305-7-115.
- Maia C, Almeida B, Coimbra M, Fernandes MC, Cristóvão JM, Ramos C, et al. Bacterial and protozoal agents of canine vector-borne diseases in the blood of domestic and stray dogs from southern Portugal. *Parasit Vectors*. 2015;8:138. doi:10.1186/s13071-015-0759-8.
- Malania L, Bai Y, Osikowicz LM, Tsertsvadze N, Katsitadze G, Imnadze P, Kosoy M. Prevalence and Diversity of Bartonella Species in Rodents from Georgia (Caucasus). *Am J Trop Med Hyg*. 2016;95(2):466–71. doi:10.4269/ajtmh.16-0041.
- Malik R, Barrs VR, Church DB, Zahn A, Allan GS, Martin P, et al. Vegetative Endocarditis in Six Cats. *J Feline Med Surg*. 1999;1(3):171–80. doi:10.1016/S1098-612X(99)90206-1.
- Manders SM. Bacillary angiomatosis. *Clin Dermatol*. 1996;14(3):295–9.
- Mändle T, Einsele H, Schaller M, Neumann D, Vogel W, Autenrieth IB, Kempf VAJ. Infection of human CD34+ progenitor cells with Bartonella henselae results in intraerythrocytic presence of B henselae. *Blood*. 2005;106(4):1215–22. doi:10.1182/blood-2004-12-4670.
- Mansueto P, Pepe I, Cillari E, Arcoleo F, Micalizzi A, Bonura F, et al. Prevalence of antibodies anti-Bartonella henselae in western Sicily: children, blood donors, and cats. *J Immunoassay Immunochem*. 2012;33(1):18–25. doi:10.1080/15321819.2011.591476.
- Mardosaitė-Busaitienė D, Radzijeuskaja J, Balčiauskas L, Bratchikov M, Jurgelevičius V, Paulauskas A. Prevalence and diversity of Bartonella species in small rodents from coastal and continental areas. *Sci Rep*. 2019;9(1):12349. doi:10.1038/s41598-019-48715-y.
- Margileth AM. Antibiotic therapy for cat-scratch disease: clinical study of therapeutic outcome in 268 patients and a review of the literature. *Pediatr Infect Dis J*. 1992;11(6):474–8.
- Marignac G, Barrat F, Chomel B, Vayssier-Taussat M, Gandoïn C, Bouillin C, Boulouis HJ. Murine model for Bartonella birtlesii infection: New aspects. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. 2010;33(2):95–107. doi:10.1016/j.cimid.2008.07.011.
- Markaki S, Sotiropoulou M, Papaspirou P, Lazaris D. Cat-scratch disease presenting as a solitary tumour in the breast: report of three cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003;106(2):175–8. doi:10.1016/S0301-2115(02)00164-1.
- Márquez FJ, Rodríguez-Liébaña JJ, Pachón-Ibáñez ME, Docobo-Pérez F, Hidalgo-Fontiveros A, Bernabeu-Wittel M, et al. Molecular screening of Bartonella species in rodents from south western Spain. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2008;8(5):695–700. doi:10.1089/vbz.2007.0257.
- Marr BP, Shields CL, Shields JA, Eagle RC. Conjunctival Cat-Scratch Disease Simulating Rhabdomyosarcoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2003;40(5):302–3. doi:10.3928/0191-3913-20030901-13.
- Maruyama S, Nakamura Y, Kabeya H, Tanaka S, Sakai T, Katsube Y. Prevalence of Bartonella henselae, Bartonella clarridgeiae and the 16S rRNA gene types of Bartonella henselae among pet cats in Japan. *J Vet Med Sci*. 2000;62(3):273–9. doi:10.1292/jvms.62.273.
- Maruyama S, Sakai T, Morita Y, Tanaka S, Kabeya H, Boonmar S, et al. Prevalence of Bartonella species and 16s rRNA gene types of Bartonella henselae from domestic cats in Thailand. *Am J Trop Med Hyg*. 2001;65(6):783–7. doi:10.4269/ajtmh.2001.65.783.
- Maruyama S, Kabeya H, Nakao R, Tanaka S, Sakai T, Xuan X, et al. Seroprevalence of Bartonella henselae, Toxoplasma gondii, FIV and FeLV infections in domestic cats in Japan. *Microbiol Immunol*. 2003;47(2):147–53. doi:10.1111/j.1348-0421.2003.tb02798.x.
- Matsumoto K, Cook JA, Goethert HK, Telford SR3. Bartonella sp. Infection of voles trapped from an interior Alaskan site where ticks are absent. *J Wildl Dis*. 2010;46(1):173–8. doi:10.7589/0090-3558-46.1.173.

- Matthias MA, Ricaldi JN, Cespedes M, Diaz MM, Galloway RL, Saito M, et al. Human leptospirosis caused by a new, antigenically unique *Leptospira* associated with a *Rattus* species reservoir in the Peruvian Amazon. *PLoS Negl Trop Dis*. 2008;2(4):e213. doi:10.1371/journal.pntd.0000213.
- Matuschka FR, Endepols S, Richter D, Spielman A. Competence of urban rats as reservoir hosts for Lyme disease spirochetes. *J Med Entomol*. 1997;34(4):489–93. doi:10.1093/jmedent/34.4.489.
- Mayer DCG, Cofie J, Jiang L, Hartl DL, Tracy E, Kabat J, et al. Glycophorin B is the erythrocyte receptor of *Plasmodium falciparum* erythrocyte-binding ligand, EBL-1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(13):5348–52. doi:10.1073/pnas.0900878106.
- Mc Elhinney LM, Marston DA, Pounder KC, Goharriz H, Wise EL, Verner-Carlsson J, et al. High prevalence of Seoul hantavirus in a breeding colony of pet rats. *Epidemiol Infect*. 2017;145(15):3115–24. doi:10.1017/S0950268817001819.
- McGill S, Wesslen L, Hjelm E, Holmberg M, Rolf C, Friman G. Serological and Epidemiological Analysis of the Prevalence of *Bartonella* spp. Antibodies in Swedish Elite Orienteers 1992-93. *Scand J Infect Dis*. 2001;33(6):423–8. doi:10.1080/00365540152029882.
- McGill S, RAJS J, HJELM EVA, LINDQUIST O, Friman G. A study on forensic samples of *Bartonella* spp. antibodies in Swedish intravenous heroin addicts. *APMIS*. 2003;111(4):507–13. doi:10.1034/j.1600-0463.2003.1110409.x.
- Mediannikov O, Ivanov L, Zdanovskaya N, Vysochina N, Fournier PE, Tarasevich I, Raoult D. Molecular Screening of *Bartonella* Species in Rodents from the Russian Far East. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1063(1):308–11. doi:10.1196/annals.1355.049.
- Meerburg BG, Singleton GR, Kijlstra A. Rodent-borne diseases and their risks for public health. *Crit Rev Microbiol*. 2009;35(3):221–70. doi:10.1080/10408410902989837.
- Meheretu Y, Leirs H, Welegerima K, Breno M, Tomas Z, Kidane D, et al. *Bartonella* prevalence and genetic diversity in small mammals from Ethiopia. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2013;13(3):164–75. doi:10.1089/vbz.2012.1004.
- Mellor PJ, Fetz K, Maggi RG, Haugland S, Dunning M, Villiers EJ, et al. Alpha1-proteinase inhibitor deficiency and *Bartonella* infection in association with panniculitis, polyarthritis, and meningitis in a dog. *J Vet Intern Med*. 2006;20(4):1023–8. doi:10.1892/0891-6640(2006)20[1023:aidabi]2.0.co;2.
- Melter O. Detection and characterization of feline *Bartonella henselae* in the Czech Republic. *Vet Microbiol*. 2003;93(3):261–73. doi:10.1016/S0378-1135(03)00032-4.
- Michau TM, Breitschwerdt EB, Gilger BC, Davidson MG. *Bartonella vinsonii* subspecies *berkhoffi* as a possible cause of anterior uveitis and choroiditis in a dog. *Vet Ophthalmol*. 2003;6(4):299–304. doi:10.1111/j.1463-5224.2003.00310.x.
- Mietze A, Morick D, Köhler H, Harrus S, Dehio C, Nolte I, Goethe R. Combined MLST and AFLP typing of *Bartonella henselae* isolated from cats reveals new sequence types and suggests clonal evolution. *Vet Microbiol*. 2011;148(2-4):238–45. doi:10.1016/j.vetmic.2010.08.012.
- Morales SC, Breitschwerdt EB, Washabau RJ, Matise I, Maggi RG, Duncan AW. Detection of *Bartonella henselae* DNA in two dogs with pyogranulomatous lymphadenitis. *J Am Vet Med Assoc*. 2007;230(5):681–5. doi:10.2460/javma.230.5.681.
- Moreira VLC, Giese EG, Melo FTV, Simões RO, Thiengo SC, Maldonado A, Santos JN. Endemic angiostrongyliasis in the Brazilian Amazon: natural parasitism of *Angiostrongylus cantonensis* in *Rattus rattus* and *R. norvegicus*, and sympatric giant African land snails, *Achatina fulica*. *Acta Trop*. 2013;125(1):90–7. doi:10.1016/j.actatropica.2012.10.001.
- Morgenthal D, Hamel D, Arndt G, Silaghi C, Pfister K, Kempf VAJ, Kohn B. Prävalenz von hämotropen *Mycoplasma* spp., *Bartonella* spp. und *Anaplasma phagocytophilum* bei Katzen im Raum Berlin/Brandenburg. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr*. 2012;125(9-10):418–27.

- Morick D, Baneth G, Avidor B, Kosoy MY, Mumcuoglu KY, Mintz D, et al. Detection of *Bartonella* spp. in wild rodents in Israel using HRM real-time PCR. *Vet Microbiol.* 2009;139(3):293–7. doi:10.1016/j.vetmic.2009.06.019.
- Morway C, Kosoy M, Eisen R, Monteneri J, Sheff K, Reynolds PJ, Powers N. A longitudinal study of *Bartonella* infection in populations of woodrats and their fleas. *J Vector Ecol.* 2008;33(2):353–64.
- Mosbacher ME, Klotz S, Klotz J, Pinnas JL. *Bartonella henselae* and the potential for arthropod vector-borne transmission. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2011;11(5):471–7. doi:10.1089/vbz.2010.0106.
- Müller A, Walker R, Bittencourt P, Machado RZ, Benevenuto JL, DO Amaral RB, et al. Prevalence, hematological findings and genetic diversity of *Bartonella* spp. in domestic cats from Valdivia, Southern Chile. *Parasitology.* 2017;144(6):773–82. doi:10.1017/S003118201600247X.
- Müller A, Soto F, Sepúlveda M, Bittencourt P, Benevenuto JL, Ikeda P, et al. *Bartonella vinsonii* subsp. *berkhoffii* and *B. henselae* in dogs. *Epidemiol Infect.* 2018;146(9):1202–4. doi:10.1017/S0950268818001127.
- Mylonakis ME, Schreeg M, Chatzis MK, Pearce J, Marr HS, Saridomichelakis MN, Birkenheuer AJ. Molecular detection of vector-borne pathogens in Greek cats. *Ticks Tick Borne Dis.* 2018;9(2):171–5. doi:10.1016/j.ttbdis.2017.08.013.
- Namekata DY, Kasten RW, Boman DA, Straub MH, Siperstein-Cook L, Couvelaire K, Chomel BB. Oral shedding of *Bartonella* in cats: correlation with bacteremia and seropositivity. *Vet Microbiol.* 2010;146(3-4):371–5. doi:10.1016/j.vetmic.2010.05.034.
- Niethammer J. *Handbuch der Säugetiere Europas: Rodentia 1 (Sciuridae, Castoridae, Gliridae, Muridae)*. Wiesbaden: Aula-Verl.; 1978.
- Noah DL, Bresee JS, Gorenssek MJ, Rooney JA, Cresanta JL, Regnery RL, et al. Cluster of five children with acute encephalopathy associated with cat-scratch disease in south Florida. *Pediatr Infect Dis J.* 1995;14(10):866–9.
- Nziza J, Tumushime JC, Cranfield M, Ntwari AE, Modrý D, Mudakikwa A, et al. Fleas from domestic dogs and rodents in Rwanda carry *Rickettsia asembonensis* and *Bartonella tribocorum*. *Med Vet Entomol.* 2019;33(1):177–84. doi:10.1111/mve.12340.
- Obiegala A, Woll D, Karnath C, Silaghi C, Schex S, Eßbauer S, Pfeffer M. Prevalence and Genotype Allocation of Pathogenic *Leptospira* Species in Small Mammals from Various Habitat Types in Germany. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10(3):e0004501. doi:10.1371/journal.pntd.0004501.
- Obiegala A, Jeske K, Augustin M, Król N, Fischer S, Mertens-Scholz K, et al. Highly prevalent bartonellae and other vector-borne pathogens in small mammal species from the Czech Republic and Germany. *Parasit Vectors.* 2019a;12(1):332. doi:10.1186/s13071-019-3576-7.
- Obiegala A, Heuser E, Ryll R, Imholt C, Fürst J, Prautsch L-M, et al. Norway and Black rats in Europe: Potential reservoirs for zoonotic arthropod-borne pathogens. *Pest Manag Sci.* 2019b(75):1556–63.
- Okujava R, Guye P, Lu Y-Y, Mistl C, Polus F, Vayssier-Taussat M, et al. A translocated effector required for *Bartonella* dissemination from derma to blood safeguards migratory host cells from damage by co-translocated effectors. *PLoS Pathog.* 2014;10(6):e1004187. doi:10.1371/journal.ppat.1004187.
- Oliveira AM, Maggi RG, Woods CW, Breitschwerdt EB. Suspected needle stick transmission of *Bartonella vinsonii* subspecies *berkhoffii* to a veterinarian. *J Vet Intern Med.* 2010;24(5):1229–32. doi:10.1111/j.1939-1676.2010.0563.x.
- Oliver MK, Telfer S, Piertney SB. Major histocompatibility complex (MHC) heterozygote superiority to natural multi-parasite infections in the water vole (*Arvicola terrestris*). *Proc Biol Sci.* 2009;276(1659):1119–28. doi:10.1098/rspb.2008.1525.

- Oteo JA, Maggi R, Portillo A, Bradley J, García-Álvarez L, San-Martín M, et al. Prevalence of *Bartonella* spp. by culture, PCR and serology, in veterinary personnel from Spain. *Parasit Vectors*. 2017;10(1):1–9. doi:10.1186/s13071-017-2483-z.
- Otranto D, Napoli E, Latrofa MS, Annoscia G, Tarallo VD, Greco G, et al. Feline and canine leishmaniosis and other vector-borne diseases in the Aeolian Islands: Pathogen and vector circulation in a confined environment. *Vet Parasitol*. 2017;236:144–51. doi:10.1016/j.vetpar.2017.01.019.
- Pachirat O, Kosoy M, Bai Y, Prathani S, Puapairoj A, Zeidner N, et al. The first reported case of *Bartonella* endocarditis in Thailand. *Infect Dis Rep*. 2011;3(1):e9. doi:10.4081/idr.2011.e9.
- Papadopoulos NG, Gourgiotis D, Bossios A, Fretzayas A, Moustaki M, Karpathios T. Circulating cytokines in patients with cat scratch disease. *Clin Infect Dis*. 2001;33(6):e54-6. doi:10.1086/322596.
- Pappalardo B, Correa M, Peat C, Breitschwerdt E. Epidemiologic evaluation of the risk factors associated with exposure and seroreactivity to *Bartonella vinsonii* in dogs. *Am J Vet Res*. 1997;58(5):467–71.
- Pappalardo BL, Brown T, Gookin JL, Morrill CL, Breitschwerdt EB. Granulomatous Disease Associated with *Bartonella* Infection in 2 Dogs. *J Vet Intern Med*. 2000;14(1):37–42. doi:10.1111/j.1939-1676.2000.tb01497.x.
- Pappalardo BL, Brown TT, Tompkins M, Breitschwerdt EB. Immunopathology of *Bartonella vinsonii* (berkhoffii) in experimentally infected dogs. *Vet Immunol Immunopathol*. 2001;83(3):125–47. doi:10.1016/S0165-2427(01)00372-5.
- Parpaglia PML, Masu G, Masala G, Porcu R, Zobba R, Pintori G, Cocco R. Seroprevalence of *Bartonella henselae* in dogs and cats in Sassari. *Vet Res Commun*. 2007;31 Suppl 1:317–20. doi:10.1007/s11259-007-0056-x.
- Parrow NL, Abbott J, Lockwood AR, Battisti JM, Minnick MF. Function, Regulation, and Transcriptional Organization of the Hemin Utilization Locus of *Bartonella quintana*. *Infect Immun*. 2009;77(1):307–16. doi:10.1128/IAI.01194-08.
- Paziewska A, Harris PD, Zwolinska L, Bajer A, Sinski E. Differences in the ecology of *Bartonella* infections of *Apodemus flavicollis* and *Myodes glareolus* in a boreal forest. *Parasitology*. 2012;139(7):881–93. doi:10.1017/S0031182012000170.
- Pearce LK, Radecki SV, Brewer M, Lappin MR. Prevalence of *Bartonella henselae* antibodies in serum of cats with and without clinical signs of central nervous system disease. *J Feline Med Surg*. 2006;8(5):315–20. doi:10.1016/j.jfms.2006.04.001.
- Peniche-Lara G, Dzul-Rosado K, Pérez-Osorio C, Zavala-Castro J. *Rickettsia typhi* in rodents and *R. felis* in fleas in Yucatán as a possible causal agent of undefined febrile cases. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2015;57(2):129–32. doi:10.1590/S0036-46652015000200005.
- Pennisi MG, La Camera E, Giacobbe L, Orlandella BM, Lentini V, Zummo S, Fera MT. Molecular detection of *Bartonella henselae* and *Bartonella clarridgeiae* in clinical samples of pet cats from Southern Italy. *Res Vet Sci*. 2010;88(3):379–84. doi:10.1016/j.rvsc.2009.11.005.
- Perez C, Hummel JB, Keene BW, Maggi RG, Diniz PPVP, Breitschwerdt EB. Successful treatment of *Bartonella henselae* endocarditis in a cat. *J Feline Med Surg*. 2010;12(6):483–6. doi:10.1016/j.jfms.2009.12.018.
- Pérez C, Maggi RG, Diniz PPVP, Breitschwerdt EB. Molecular and serological diagnosis of *Bartonella* infection in 61 dogs from the United States. *J Vet Intern Med*. 2011;25(4):805–10. doi:10.1111/j.1939-1676.2011.0736.x.
- Pérez Vera C, Kapiainen S, Junnikkala S, Aaltonen K, Spillmann T, Vapalahti O. Survey of selected tick-borne diseases in dogs in Finland. *Parasit Vectors*. 2014;7:285. doi:10.1186/1756-3305-7-285.

- Perry RD, Fetherston JD. *Yersinia pestis*—etiologic agent of plague. *Clin Microbiol Rev.* 1997;10(1):35–66. doi:10.1128/CMR.10.1.35.
- Persichetti M-F, Solano-Gallego L, Serrano L, Altet L, Reale S, Masucci M, Pennisi M-G. Detection of vector-borne pathogens in cats and their ectoparasites in southern Italy. *Parasit Vectors.* 2016;9(1):247. doi:10.1186/s13071-016-1534-1.
- Peru Nacionales Institut für Gesundheit: 2000. Epidemiologie der Bartonellose in Peru- Informationen zur Klinik, Diagnostik und Epidemiologie zur Überwachung und Prävention. 2000 (zitiert vom 03.08.2018): 13-16, <<https://repositorio.ins.gob.pe/handle/INS/1100>>
- Pesavento PA, Chomel BB, Kasten RW, McDonald KA, Mohr FC. Pathology of bartonella endocarditis in six dogs. *Vet Pathol.* 2005;42(3):370–3. doi:10.1354/vp.42-3-370.
- Piasecki T, Chrzastek K, Kasprzykowska U. *Mycoplasma pulmonis* of Rodents as a Possible Human Pathogen. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2017;17(7):475–7. doi:10.1089/vbz.2016.2104.
- Pimentel D, Lach L, Zuniga R, Morrison D. Environmental and Economic Costs of Nonindigenous Species in the United States. *BioScience.* 2000;50(1):53. doi:10.1641/0006-3568(2000)050[0053:EAECON]2.3.CO;2.
- Pimentel D, McNair S, Janecka J, Wightman J, Simmonds C, O’Connell C, et al. Economic and environmental threats of alien plant, animal, and microbe invasions. *Agric Ecosyst Environ.* 2001;84(1):1–20. doi:10.1016/S0167-8809(00)00178-X.
- Pinna Parpaglia ML, Masu G, Masala G, Porcu R, Zobba R, Pintori G, Cocco R. Seroprevalence of *Bartonella henselae* in dogs and cats in Sassari. *Vet Res Commun.* 2007;31 Suppl 1:317–20. doi:10.1007/s11259-007-0056-x.
- Pitassi LHU, Diniz, Pedro Paulo Vissotto de Paiva, Scorpio DG, Drummond MR, Lania BG, Barjas-Castro ML, et al. *Bartonella* spp. Bacteremia in Blood Donors from Campinas, Brazil. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9(1):e0003467. doi:10.1371/journal.pntd.0003467.
- Plettenberg A, Lorenzen T, Burtsche BT, Rasokat H, Kaliebe T, Albrecht H, et al. Bacillary Angiomatosis in HIV-Infected Patients – An Epidemiological and Clinical Study. *Dermatology.* 2000;201(4):326–31. doi:10.1159/000051547.
- Podsiadly E, Chmielewski T, Marczak R, Sochon E, Tylewska-Wierzbanowska S. *Bartonella henselae* in the human environment in Poland. *Scand J Infect Dis.* 2007;39(11-12):956–62. doi:10.1080/00365540701449385.
- Pretorius A-M, Beati L, Birtles RJ. Diversity of bartonellae associated with small mammals inhabiting Free State province, South Africa. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2004;54(6):1959–67. doi:10.1099/ijs.0.03033-0.
- Proboste T, Kalema-Zikusoka G, Altet L, Solano-Gallego L, Fernández de Mera IG, Chirife AD, et al. Infection and exposure to vector-borne pathogens in rural dogs and their ticks, Uganda. *Parasit Vectors.* 2015;8:306. doi:10.1186/s13071-015-0919-x.
- Procop GW, Wilson M. Infectious disease pathology. *Clin Infect Dis.* 2001;32(11):1589–601. doi:10.1086/320537.
- Prutsky G, Domecq JP, Mori L, Bebko S, Matzumura M, Sabouni A, et al. Treatment outcomes of human bartonellosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2013;17(10):e811-9. doi:10.1016/j.ijid.2013.02.016.
- Puckett EE, Park J, Combs M, Blum MJ, Bryant JE, Caccone A, et al. Global population divergence and admixture of the brown rat (*Rattus norvegicus*). *Proc Biol Sci* 2016. doi:10.1098/rspb.2016.1762.
- Pultorak EL, Maggi RG, Mascarelli PE, Breitschwerdt EB. Serial testing from a 3-day collection period by use of the *Bartonella* Alphaproteobacteria growth medium platform may enhance the sensitivity of *Bartonella* species detection in bacteremic human patients. *J Clin Microbiol.* 2013;51(6):1673–7. doi:10.1128/JCM.00123-13.

- Pultorak EL, Linder K, Maggi RG, Balakrishnan N, Breitschwerdt EB. Prevalence of Bartonella spp. in Canine Cutaneous Histiocytoma. *J Comp Pathol*. 2015;153(1):14–21. doi:10.1016/j.jcpa.2015.04.001.
- Qin X-R, Liu J-W, Yu H, Yu X-J. Bartonella Species Detected in Rodents from Eastern China. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2019;19(11):810–4. doi:10.1089/vbz.2018.2410.
- Quimby JM, Elston T, Hawley J, Brewer M, Miller A, Lappin MR. Evaluation of the association of Bartonella species, feline herpesvirus 1, feline calicivirus, feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus with chronic feline gingivostomatitis. *J Feline Med Surg*. 2008;10(1):66–72. doi:10.1016/j.jfms.2007.05.007.
- Quy RJ, Cowan DP, Haynes PJ, Sturdee AP, Chalmers RM, Bodley-Tickell AT, Bull SA. The Norway rat as a reservoir host of Cryptosporidium parvum. *J Wildl Dis*. 1999;35(4):660–70. doi:10.7589/0090-3558-35.4.660.
- Raoult D. Diagnosis of 22 New Cases of Bartonella Endocarditis. *Ann Intern Med*. 1996;125(8):646. doi:10.7326/0003-4819-125-8-199610150-00004.
- Raoult D, Roux V. The Body Louse as a Vector of Reemerging Human Diseases. *Clin Infect Dis*. 1999;29(4):888–911. doi:10.1086/520454.
- Raoult D, Fournier P-E, Vandenesch F, Mainardi J-L, Eykyn SJ, Nash J, et al. Outcome and Treatment of Bartonella Endocarditis. *Arch Intern Med*. 2003;163(2):226–30. doi:10.1001/archinte.163.2.226.
- Ravicini S, Pastor J, Hawley J, Brewer M, Castro-López J, Beall M, Lappin MR. Prevalence of selected infectious disease agents in stray cats in Catalonia, Spain. *JFMS Open Rep*. 2016;2(1):2055116916634109. doi:10.1177/2055116916634109.
- Reed JB, Scales DK, Wong MT, Lattuada CP, Dolan MJ, Schwab IR. Bartonella henselae neuroretinitis in cat scratch disease. *Ophthalmology*. 1998;105(3):459–66. doi:10.1016/S0161-6420(98)93028-7.
- Regier Y, Komma K, Weigel M, Kraiczky P, Laisi A, Pulliainen AT, et al. Combination of microbiome analysis and serodiagnostics to assess the risk of pathogen transmission by ticks to humans and animals in central Germany. *Parasit Vectors*. 2019;12(1):11. doi:10.1186/s13071-018-3240-7.
- Regnery RL, Olson JG, Perkins BA, Bibb W. Serological response to “Rochalimaea henselae” antigen in suspected cat-scratch disease. *Lancet*. 1992;339(8807):1443–5. doi:10.1016/0140-6736(92)92032-B.
- Relman DA, Loutit JS, Schmidt TM, Falkow S, Tompkins LS. The agent of bacillary angiomatosis. An approach to the identification of uncultured pathogens. *N Engl J Med*. 1990;323(23):1573–80. doi:10.1056/NEJM199012063232301.
- Resto-Ruiz SI, Schmiederer M, Sweger D, Newton C, Klein TW, Friedman H, Anderson BE. Induction of a Potential Paracrine Angiogenic Loop between Human THP-1 Macrophages and Human Microvascular Endothelial Cells during Bartonella henselae Infection. *Infect Immun*. 2002;70(8):4564–70. doi:10.1128/IAI.70.8.4564-4570.2002.
- Rhomberg TA, Truttmann MC, Guye P, Ellner Y, Dehio C. A translocated protein of Bartonella henselae interferes with endocytic uptake of individual bacteria and triggers uptake of large bacterial aggregates via the invasome. *Cell Microbiol*. 2009;11(6):927–45. doi:10.1111/j.1462-5822.2009.01302.x.
- Richter D, Schlee DB, Matuschka F-R. Reservoir competence of various rodents for the Lyme disease Spirochete Borrelia spielmanii. *Appl Environ Microbiol*. 2011;77(11):3565–70. doi:10.1128/AEM.00022-11.
- Ricketts WE. Bartonella Bacilliformis Anemia (Oroya Fever) a Study of Thirty Cases. *Blood*. 1948;3(9):1025–49.

- Riess T, Andersson SGE, Lupas A, Schaller M, Schäfer A, Kyme P, et al. Bartonella Adhesin A Mediates a Proangiogenic Host Cell Response. *J Exp Med*. 2004;200(10):1267–78. doi:10.1084/jem.20040500.
- Riess T, Raddatz G, Linke D, Schäfer A, Kempf VAJ. Analysis of Bartonella adhesin A expression reveals differences between various B. henselae strains. *Infect Immun*. 2007;75(1):35–43. doi:10.1128/IAI.00963-06.
- Riess T, Dietrich F, Schmidt KV, Kaiser PO, Schwarz H, Schäfer A, Kempf VAJ. Analysis of a novel insect cell culture medium-based growth medium for Bartonella species. *Appl Environ Microbiol*. 2008;74(16):5224–7. doi:10.1128/AEM.00621-08.
- Rizzoli A, Silaghi C, Obiegala A, Rudolf I, Hubálek Z, Földvári G, et al. Ixodes ricinus and Its Transmitted Pathogens in Urban and Peri-Urban Areas in Europe: New Hazards and Relevance for Public Health. *Front Public Health*. 2014;2:251. doi:10.3389/fpubh.2014.00251.
- Robertson BD, Meyer TF. Genetic variation in pathogenic bacteria. *Trends Genet*. 1992;8(12):422–7. doi:10.1016/0168-9525(92)90325-X.
- Rolain J-M, Foucault C, Guieu R, La Scola B, Brouqui P, Raoult D. Bartonella quintana in human erythrocytes. *Lancet*. 2002;360(9328):226–8. doi:10.1016/S0140-6736(02)09462-X.
- Rolain J-M, Franc M, Davoust B, Raoult D. Molecular Detection of Bartonella quintana, B. koehlerae, B. henselae, B. clarridgeiae, Rickettsia felis, and Wolbachia pipientis in Cat Fleas, France. *Emerg Infect Dis*. 2003a;9(3):339–42. doi:10.3201/eid0903.020278.
- Rolain J-M, Locatelli C, Chabanne L, Davoust B, Raoult D. Prevalence of Bartonella clarridgeiae and Bartonella henselae in domestic cats from France and detection of the organisms in erythrocytes by immunofluorescence. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2004;11(2):423–5. doi:10.1128/cdli.11.2.423-425.2003.
- Rolain JM, La Scola B, Liang Z, Davoust B, Raoult D. Immunofluorescent Detection of Intraerythrocytic Bartonella henselae in Naturally Infected Cats. *J Clin Microbiol*. 2001;39(8):2978–80. doi:10.1128/JCM.39.8.2978-2980.2001.
- Rolain JM, Novelli S, Ventosilla P, Maguina C, Guerra H, Raoult D. Immunofluorescence Detection of Bartonella bacilliformis Flagella in Vitro and in Vivo in Human Red Blood Cells as Viewed by Laser Confocal Microscopy. *Ann N Y Acad Sci*. 2003b;990(1):581–4. doi:10.1111/j.1749-6632.2003.tb07430.x.
- Rossi MA, Balakrishnan N, Linder KE, Messa JB, Breitschwerdt EB. Concurrent Bartonella henselae infection in a dog with panniculitis and owner with ulcerated nodular skin lesions. *Vet Dermatol*. 2015;26(1):60-3, e21-2. doi:10.1111/vde.12174.
- Rote Liste Zentrum (RBL). Rote Liste, Rote Liste Zentrum. 2020 (zitiert vom 08.06.2020): <<https://www.rote-liste-zentrum.de/de/Saugetiere-Mammalia-1730.html>>
- Rothenburger JL, Himsworth CG, Nemeth NM, Pearl DL, Jardine CM. Beyond abundance: How microenvironmental features and weather influence Bartonella tribocorum infection in wild Norway rats (Rattus norvegicus). *Zoonoses Public Health*. 2018;65(3):339–51. doi:10.1111/zph.12440.
- Rothenburger JL, Himsworth CG, Nemeth NM, Pearl DL, Treuting PM, Jardine CM. The devil is in the details-Host disease and co-infections are associated with zoonotic pathogen carriage in Norway rats (Rattus norvegicus). *Zoonoses Public Health*. 2019;66(6):622–35. doi:10.1111/zph.12615.
- Rotstein DS, Taylor SK, Bradley J, Breitschwerdt EB. Prevalence of Bartonella henselae Antibody in Florida Panthers. *J Wildl Dis*. 2000;36(1):157–60.
- Rouffaer LO, Baert K, van den Abeele A-M, Cox I, Vanantwerpen G, Zutter L de, et al. Low prevalence of human enteropathogenic Yersinia spp. in brown rats (Rattus norvegicus) in Flanders. *PLoS One*. 2017;12(4):e0175648. doi:10.1371/journal.pone.0175648.

- Roura X, Santamarina G, Tabar M-D, Francino O, Altet L. Polymerase chain reaction detection of *Bartonella* spp. in dogs from Spain with blood culture-negative infectious endocarditis. *J Vet Cardiol.* 2018;20(4):267–75. doi:10.1016/j.jvc.2018.04.006.
- Roux V, Raoult D. Inter- and intraspecies identification of *Bartonella* (*Rochalimaea*) species. *J Clin Microbiol.* 1995;33(6):1573–9.
- Rymaszewska A, Adamska M. Molecular evidence of vector-borne pathogens coinfecting dogs from Poland. *Acta Vet Hung.* 2011;59(2):215–23. doi:10.1556/AVet.2011.008.
- Saenz HL, Engel P, Stoeckli MC, Lanz C, Raddatz G, Vayssier-Taussat M, et al. Genomic analysis of *Bartonella* identifies type IV secretion systems as host adaptability factors. *Nat Genet.* 2007;39(12):1469. doi:10.1038/ng.2007.38.
- Saisongkroh W, Wootta W, Sawanpanyalert P, Raoult D, Rolain J-M. “Candidatus *Bartonella thailandensis*”: A new genotype of *Bartonella* identified from rodents. *Vet Microbiol.* 2009;139(1):197–201. doi:10.1016/j.vetmic.2009.05.011.
- Sander A, Bühler C, Pelz K, Cramm Ev, Bredt W. Detection and identification of two *Bartonella henselae* variants in domestic cats in Germany. *J Clin Microbiol.* 1997;35(3):584–7.
- Sander A. *Microbiological Diagnosis of Bartonella Species and Afipia felis.* 1. Aufl. Basel: Karger Publishers; 1998. p. 98-112.
- Sato S, Kabeya H, Negishi A, Tsujimoto H, Nishigaki K, Endo Y, Maruyama S. Molecular survey of *Bartonella henselae* and *Bartonella clarridgeiae* in pet cats across Japan by species-specific nested-PCR. *Epidemiol Infect.* 2017;145(13):2694–700. doi:10.1017/S0950268817001601.
- Scheidegger F, Ellner Y, Guye P, Rhomberg TA, Weber H, Augustin HG, Dehio C. Distinct activities of *Bartonella henselae* type IV secretion effector proteins modulate capillary-like sprout formation. *Cell Microbiol.* 2009;11(7):1088–101. doi:10.1111/j.1462-5822.2009.01313.x.
- Scherer DC, DeBuron-Connors I, Minnick MF. Characterization of *Bartonella bacilliformis* flagella and effect of anti-flagellin antibodies on invasion of human erythrocytes. *Infect Immun.* 1993;61(12):4962–71.
- Schmid MC, Schulein R, Dehio M, Denecker G, Carena I, Dehio C. The VirB type IV secretion system of *Bartonella henselae* mediates invasion, proinflammatory activation and antiapoptotic protection of endothelial cells. *Mol Microbiol.* 2004;52(1):81–92. doi:10.1111/j.1365-2958.2003.03964.x.
- Schmidt S, Essbauer SS, Mayer-Scholl A, Poppert S, Schmidt-Chanasit J, Klempa B, et al. Multiple infections of rodents with zoonotic pathogens in Austria. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2014;14(7):467–75. doi:10.1089/vbz.2013.1504.
- Schülein R, Dehio C. The VirB/VirD4 type IV secretion system of *Bartonella* is essential for establishing intraerythrocytic infection. *Mol Microbiol.* 2002;46(4):1053–67. doi:10.1046/j.1365-2958.2002.03208.x.
- Schülein R, Seubert A, Gille C, Lanz C, Hansmann Y, Piémont Y, Dehio C. Invasion and Persistent Intracellular Colonization of Erythrocytes. *J Exp Med.* 2001;193(9):1077–86. doi:10.1084/jem.193.9.1077.
- Schülein R, Guye P, Rhomberg TA, Schmid MC, Schröder G, Vergunst AC, et al. A bipartite signal mediates the transfer of type IV secretion substrates of *Bartonella henselae* into human cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(3):856–61. doi:10.1073/pnas.0406796102.
- Schweyer S, Fayyazi A. Activation and apoptosis of macrophages in cat scratch disease. *The Journal of Pathology.* 2002;198(4):534–40. doi:10.1002/path.1229.
- Segura F, Pla J, Quesada M, Font B, Sanfeliu I, Sampere M, et al. Prevalence of *Bartonella henselae* in cats in Catalonia, Spain. *Am J Trop Med Hyg.* 2005;72(4):453–7. doi:10.4269/ajtmh.2005.72.453.
- Seki N, Kasai S, Saito N, Komagata O, Mihara M, Sasaki T, et al. Quantitative Analysis of Proliferation and Excretion of *Bartonella quintana* in Body Lice, *Pediculus humanus* L. *Am J Trop Med Hyg.* 2007;77(3):562–6. doi:10.4269/ajtmh.2007.77.562.

- Seubert A, Schulein R, Dehio C. Bacterial persistence within erythrocytes: A unique pathogenic strategy of *Bartonella* spp. *Int J Med Microbiol*. 2001;291(6-7):555–60. doi:10.1078/1438-4221-00167.
- Seubert A, Hiestand R, La Cruz FD, Dehio C. A bacterial conjugation machinery recruited for pathogenesis. *Mol Microbiol*. 2003;49(5):1253–66. doi:10.1046/j.1365-2958.2003.03650.x.
- Shapiro AJ, Brown G, Norris JM, Bosward KL, Marriot DJ, Balakrishnan N, et al. Vector-borne and zoonotic diseases of dogs in North-west New South Wales and the Northern Territory, Australia. *BMC Vet Res*. 2017;13(1):238. doi:10.1186/s12917-017-1169-2.
- Silaghi C, Knaus M, Rapti D, Kusi I, Shukullari E, Hamel D, et al. Survey of *Toxoplasma gondii* and *Neospora caninum*, haemotropic mycoplasmas and other arthropod-borne pathogens in cats from Albania. *Parasit Vectors*. 2014;7:62. doi:10.1186/1756-3305-7-62.
- Silaghi C, Pfeffer M, Kiefer D, Kiefer M, Obiegala A. *Bartonella*, Rodents, Fleas and Ticks: a Molecular Field Study on Host-Vector-Pathogen Associations in Saxony, Eastern Germany. *Microb Ecol*. 2016;72(4):965–74. doi:10.1007/s00248-016-0787-8.
- Slater LN, Welch DF, Min K-W. *Rochalimaea henselae* Causes Bacillary Angiomatosis and Peliosis Hepatis. *Arch Intern Med*. 1992;152(3):602–6. doi:10.1001/archinte.1992.00400150114021.
- Smarick SD, Jandrey KE, Chomel BB, Thomas WP, Aldrich J. Aortic valvular endocarditis caused by *Bartonella vinsonii* subsp. *berkhoffii* in 2 dogs presenting for fulminant pulmonary edema. *J Vet Emerg Crit Care*. 2004;14(1):42–51. doi:10.1111/j.1534-6935.2004.00099.x.
- Smith BE, Tompkins MB, Breitschwerdt EB. Antinuclear Antibodies Can Be Detected in Dog Sera Reactive to *Bartonella vinsonii* subsp. *berkhoffii*, *Ehrlichia canis*, or *Leishmania infantum* Antigens. *J Vet Intern Med*. 2004;18(1):47–51. doi:10.1111/j.1939-1676.2004.tb00134.x.
- Smith HM, Reporter R, Rood MP, Linscott AJ, Mascola LM, Hogrefe W, Purcell RH. Prevalence Study of Antibody to Ratborne Pathogens and Other Agents among Patients Using a Free Clinic in Downtown Los Angeles. *J Infect Dis*. 2002;186(11):1673–6. doi:10.1086/345377.
- Solano-Gallego L, Bradley J, Hegarty B, Sigmon B, Breitschwerdt E. *Bartonella henselae* IgG antibodies are prevalent in dogs from southeastern USA. *Vet Res*. 2004;35(5):585–95. doi:10.1051/vetres:2004034.
- Solano-Gallego L, Llull J, Osso M, Hegarty B, Breitschwerdt E. A serological study of exposure to arthropod-borne pathogens in dogs from northeastern Spain. *Vet Res*. 2006a;37(2):231–44. doi:10.1051/vetres:2005054.
- Solano-Gallego L, Hegarty B, Espada Y, Llull J, Breitschwerdt E. Serological and molecular evidence of exposure to arthropod-borne organisms in cats from northeastern Spain. *Vet Microbiol*. 2006b;118(3-4):274–7. doi:10.1016/j.vetmic.2006.07.010.
- Sorg I, Schmutz C, Lu Y-Y, Fromm K, Siewert LK, Bögli A, et al. A *Bartonella* Effector Acts as Signaling Hub for Intrinsic STAT3 Activation to Trigger Anti-inflammatory Responses. *Cell Host Microbe*. 2020;27(3):476-485.e7. doi:10.1016/j.chom.2020.01.015.
- Spach DH, Kanter AS, Dougherty MJ, Larson AM, Coyle MB, Brenner DJ, et al. *Bartonella* (*Rochalimaea*) *quintana* Bacteremia in Inner-City Patients with Chronic Alcoholism. *N Engl J Med*. 1995;332(7):424–8. doi:10.1056/NEJM199502163320703.
- Spada E, Canzi I, Baggiani L, Perego R, Vitale F, Migliazzo A, Proverbio D. Prevalence of *Leishmania infantum* and co-infections in stray cats in northern Italy. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. 2016;45:53–8. doi:10.1016/j.cimid.2016.03.001.
- Špitalská E, Minichová L, Kocianová E, Škultéty L, Mahríková L, Hamšíková Z, et al. Diversity and prevalence of *Bartonella* species in small mammals from Slovakia, Central Europe. *Parasitol Res*. 2017;116(11):3087–95. doi:10.1007/s00436-017-5620-x.

- Stuckey MJ, Boulouis H-J, Cliquet F, Picard-Meyer E, Servat A, Aréchiga-Ceballos N, et al. Potentially Zoonotic Bartonella in Bats from France and Spain. *Emerg Infect Dis.* 2017;23(3):539–41. doi:10.3201/eid2303.160934.
- Stuen S, Granquist EG, Silaghi C. Anaplasma phagocytophilum—a widespread multi-host pathogen with highly adaptive strategies. *Front Cell Infect Microbiol.* 2013;3:31. doi:10.3389/fcimb.2013.00031.
- Suh G-H, Ahn K-S, Ahn J-H, Kim H-J, Leutenegger C, Shin S. Serological and molecular prevalence of canine vector-borne diseases (CVBDs) in Korea. *Parasit Vectors.* 2017;10(1):146. doi:10.1186/s13071-017-2076-x.
- Suksawat J, Xuejie Y, Hancock SI, Hegarty BC, Nilkumhang P, Breitschwerdt EB. Serologic and Molecular Evidence of Coinfection with Multiple Vector-Borne Pathogens in Dogs from Thailand. *J Vet Intern Med.* 2001;15(5):453. doi:10.1892/0891-6640(2001)015<0453:SAMEOC>2.3.CO;2.
- Sun J, Fu G, Lin J, Song X, Lu L, Liu Q. Seroprevalence of Bartonella in Eastern China and analysis of risk factors. *BMC Infect Dis.* 2010;10(1):1–4. doi:10.1186/1471-2334-10-121.
- Switzer AD, McMillan-Cole AC, Kasten RW, Stuckey MJ, Kass PH, Chomel BB. Bartonella and Toxoplasma infections in stray cats from Iraq. *Am J Trop Med Hyg.* 2013;89(6):1219–24. doi:10.4269/ajtmh.13-0353.
- Tabar M-D, Altet L, Francino O, Sánchez A, Ferrer L, Roura X. Vector-borne infections in cats: molecular study in Barcelona area (Spain). *Vet Parasitol.* 2008;151(2-4):332–6. doi:10.1016/j.vetpar.2007.10.019.
- Tabar M-D, Francino O, Altet L, Sánchez A, Ferrer L, Roura X. PCR survey of vectorborne pathogens in dogs living in and around Barcelona, an area endemic for leishmaniasis. *Vet Rec.* 2009;164(4):112–6. doi:10.1136/vr.164.4.112.
- Tabar M-D, Altet L, Maggi RG, Altimira J, Roura X. First description of Bartonella koehlerae infection in a Spanish dog with infective endocarditis. *Parasit Vectors.* 2017;10(1):247. doi:10.1186/s13071-017-2188-3.
- Tabar M-D, Movilla R, Serrano L, Altet L, Francino O, Roura X. PCR evaluation of selected vector-borne pathogens in dogs with pericardial effusion. *J Small Anim Pract.* 2018;59(4):248–52. doi:10.1111/jsap.12817.
- Tappero JW, Mohle-Boetani J, Koehler JE, Swaminathan B, Berger TG, LeBoit PE, et al. The Epidemiology of Bacillary Angiomatosis and Bacillary Peliosis. *JAMA.* 1993;269(6):770–5. doi:10.1001/jama.1993.03500060070033.
- Tea A, Alexiou-Daniel S, Papoutsis A, Papa A, Antoniadis A. Bartonella species isolated from rodents, Greece. *Emerg Infect Dis.* 2004;10(5):963–4. doi:10.3201/eid1005.030430.
- Telfer S, Begon M, Bennett M, Bown KJ, BURTHE S, Lambin X, et al. Contrasting dynamics of *Bartonella* spp. in cyclic field vole populations: the impact of vector and host dynamics. *Parasitology.* 2007;134(3):413–25. doi:10.1017/S0031182006001624.
- Thibau A, Dichter AA, Vaca DJ, Linke D, Goldman A, Kempf VAJ. Immunogenicity of trimeric autotransporter adhesins and their potential as vaccine targets. *Med Microbiol Immunol.* 2020;209(3):243–63. doi:10.1007/s00430-019-00649-y.
- Tiao N, Darrington C, Molla B, Saville WJA, Tilahun G, Kwok OCH, et al. An investigation into the seroprevalence of Toxoplasma gondii, Bartonella spp., feline immunodeficiency virus (FIV), and feline leukaemia virus (FeLV) in cats in Addis Ababa, Ethiopia. *Epidemiol Infect.* 2013;141(5):1029–33. doi:10.1017/S0950268812001707.
- Tolia NH, Enemark EJ, Sim BKL, Joshua-Tor L. Structural Basis for the EBA-175 Erythrocyte Invasion Pathway of the Malaria Parasite Plasmodium falciparum. *Cell.* 2005;122(2):183–93. doi:10.1016/j.cell.2005.05.033.

- Tomas A, Pultorak EL, Gruen ME, Breitschwerdt EB, Lascelles BDX. Relationship between degenerative joint disease, pain, and Bartonella spp. seroreactivity in domesticated cats. *J Vet Intern Med.* 2015;29(1):21–7. doi:10.1111/jvim.12495.
- Tomassone L, Berriatua E, Sousa R de, Duscher GG, Mihalca AD, Silaghi C, et al. Neglected vector-borne zoonoses in Europe: Into the wild. *Vet Parasitol.* 2018;251:17–26. doi:10.1016/j.vetpar.2017.12.018.
- Torisu H, Ono M, Kiryu H, Furue M, Ohmoto Y, Nakayama J, et al. Macrophage infiltration correlates with tumor stage and angiogenesis in human malignant melanoma: Possible involvement of TNF α and IL-1 α . *Int J Cancer.* 2000;85(2):182–8. doi:10.1002/(SICI)1097-0215(20000115)85:2<182::AID-IJC6>3.0.CO;2-M.
- Townsend CHT. The Transmission of Verruga by Phlebotomus. *JAMA.* 1913;61(19):1717–8. doi:10.1001/jama.1913.04350200043014.
- Trataris AN, Rossouw J, Arntzen L, Karstaedt A, Freaan J. Bartonella spp. in human and animal populations in Gauteng, South Africa, from 2007 to 2009. *OJVR.* 2012;79(2):18–25.
- Truttmann MC, Rhomberg TA, Dehio C. Combined action of the type IV secretion effector proteins BepC and BepF promotes invasome formation of Bartonella henselae on endothelial and epithelial cells. *Cell Microbiol.* 2011;13(2):284–99. doi:10.1111/j.1462-5822.2010.01535.x.
- Tsai Y-L, Chuang S-T, Chang C-C, Kass PH, Chomel BB. Bartonella Species in Small Mammals and Their Ectoparasites in Taiwan. *Am J Trop Med Hyg.* 2010;83(4):917–23. doi:10.4269/ajtmh.2010.10-0083.
- Tselentis Y, Psaroulaki A, Maniatis J, Spyridaki I, Babalis T. Genotypic identification of murine typhus Rickettsia in rats and their fleas in an endemic area of Greece by the polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism. *Am J Trop Med Hyg.* 1996;54(4):413–7. doi:10.4269/ajtmh.1996.54.413.
- Vahlenkamp M, Müller T, Tackmann K, Löschner U, Schmitz H, Schreiber M. The muskrat (Ondatra zibethicus) as a new reservoir for puumala-like hantavirus strains in Europe. *Virus Res.* 1998;57(2):139–50. doi:10.1016/S0168-1702(98)00084-7.
- Valentine H, Harms C, Cadenas M, Birkenheuer A, Marr H, Braun-McNeill J, et al. Bartonella DNA in Loggerhead Sea Turtles. *Emerg Infect Dis.* 2007;13(6):949–50. doi:10.3201/eid1306.061551.
- Valerio CR, Murray P, Arlian LG, Slater JE. Bacterial 16S ribosomal DNA in house dust mite cultures. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116(6):1296–300. doi:10.1016/j.jaci.2005.09.046.
- Varanat M, Travis A, Lee W, Maggi RG, Bissett SA, Linder KE, Breitschwerdt EB. Recurrent Osteomyelitis in a Cat due to Infection with Bartonella vinsonii subsp. berkhoffii Genotype II. *J Vet Intern Med.* 2009;23(6):1273–7. doi:10.1111/j.1939-1676.2009.0372.x.
- Varanat M, Maggi RG, Linder KE, Breitschwerdt EB. Molecular prevalence of Bartonella, Babesia, and hemotropic Mycoplasma sp. in dogs with splenic disease. *J Vet Intern Med.* 2011;25(6):1284–91. doi:10.1111/j.1939-1676.2011.00811.x.
- Varanat M, Broadhurst J, Linder KE, Maggi RG, Breitschwerdt EB. Identification of Bartonella henselae in 2 cats with pyogranulomatous myocarditis and diaphragmatic myositis. *Vet Pathol.* 2012;49(4):608–11. doi:10.1177/0300985811404709.
- Vayssier-Taussat M, Le Rhun D, Bonnet S, Cotté V. Insights in Bartonella host specificity. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1166:127–32. doi:10.1111/j.1749-6632.2009.04531.x.
- Vayssier-Taussat M, Le Rhun D, Deng HK, Biville F, Cescau S, Danchin A, et al. The Trw type IV secretion system of Bartonella mediates host-specific adhesion to erythrocytes. *PLoS Pathog.* 2010;6(6):e1000946. doi:10.1371/journal.ppat.1000946.
- Vayssier-Taussat M, Moutailler S, Féménia F, Raymond P, Croce O, La Scola B, et al. Identification of Novel Zoonotic Activity of Bartonella spp., France. *Emerg Infect Dis.* 2016;22(3):457–62. doi:10.3201/eid2203.150269.

- Vermi W, Facchetti F, Riboldi E, Heine H, Scutera S, Stornello S, et al. Role of dendritic cell-derived CXCL13 in the pathogenesis of *Bartonella henselae* B-rich granuloma. *Blood*. 2006;107(2):454–62. doi:10.1182/blood-2005-04-1342.
- Vinson JW, Varela G, Molina-Pasquel C. Trench Fever. *Am J Trop Med Hyg*. 1969;18(5):713–22. doi:10.4269/ajtmh.1969.18.713.
- Wagner A, Dehio C. Role of distinct type-IV-secretion systems and secreted effector sets in host adaptation by pathogenic *Bartonella* species. *Cell Microbiol*. 2019;21(3):e13004. doi:10.1111/cmi.13004.
- Waksman G. From conjugation to T4S systems in Gram-negative bacteria: a mechanistic biology perspective. *EMBO Rep*. 2019 Feb;20(2):e47012. doi:10.15252/embr.201847012.
- Wang J, Lv C, Zhao D, Zhu R, Li C, Qian W. Première détection et génotypage d'Enterocytozoon bieneusi chez des rats (*Rattus norvegicus*) et des cobayes (*Cavia porcellus*) de compagnie en Chine. *Parasite*. 2020;27:21. doi:10.1051/parasite/2020019.
- Wardrop KJ, Birkenheuer A, Blais MC, Callan MB, Kohn B, Lappin MR, Sykes J. Update on Canine and Feline Blood Donor Screening for Blood-Borne Pathogens. *J Vet Intern Med*. 2016;30(1):15–35. doi:10.1111/jvim.13823.
- Warwick T. The Parasites of the Muskrat (*Ondatra zibethica* L.) in the British Isles. *Parasitology*. 1936;28(03):395. doi:10.1017/S0031182000022563.
- Weeden AL, Cherry NA, Breitschwerdt EB, Cheves AG, Wamsley HL. *Bartonella henselae* in canine cavitory effusions: prevalence, identification, and clinical associations. *Vet Clin Pathol*. 2017;46(2):326–30. doi:10.1111/vcp.12469.
- Weigl R. Further Studies on *Rickettsia rochalimae*. *J Trop Med Hyg*. 1924;27(2).
- Weinborn-Astudillo RM, Pau N, Tobar BZ, Jaffe DA, Boulouis H-J, Sepulveda P, et al. *Bartonella* Infection in Stray Dogs from Central and Southern Chile (Linares and Puerto Montt). *Vector Borne Zoonotic Dis* 2019. doi:10.1089/vbz.2019.2505.
- Welc-Faleciak R, Paziewska A, Bajer A, Behnke JM, Siński E. *Bartonella* spp. infection in rodents from different habitats in the Mazury Lake District, Northeast Poland. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2008;8(4):467–74. doi:10.1089/vbz.2007.0217.
- Welc-Faleciak R, Bajer A, Behnke JM, Siński E. The ecology of *Bartonella* spp. infections in two rodent communities in the Mazury Lake District region of Poland. *Parasitology*. 2010;137(7):1069–77. doi:10.1017/S0031182009992058.
- Westheide W, Rieger G. *Spezielle Zoologie. Teil 2: Wirbel- oder Schädeltiere*. 3. Aufl. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag; 2009.
- Weyer F. Biological Relationships Between Lice (Anoplura) and Microbial Agents. Annual review of Entomologie. *Ann Rev Entom*. 1960:405–20.
- Williams BM, Berentsen A, Shock BC, Teixeira M, Dunbar MR, Becker MS, Yabsley MJ. Prevalence and diversity of *Babesia*, *Hepatozoon*, *Ehrlichia*, and *Bartonella* in wild and domestic carnivores from Zambia, Africa. *Parasitol Res*. 2014;113(3):911–8. doi:10.1007/s00436-013-3722-7.
- Wilson DE, editor. *Mammal species of the world: A taxonomic and geographic reference*. 2. Aufl. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 2005.
- Winoto IL, Goethert H, Ibrahim IN, Yuniherlina I, Stoops C, Susanti I, et al. *Bartonella* species in rodents and shrews in the greater Jakarta area. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2005;36(6):1523–9.
- Yager JA, Best SJ, Maggi RG, Varanat M, Znajda N, Breitschwerdt EB. Bacillary angiomatosis in an immunosuppressed dog. *Vet Dermatol*. 2010;21(4):420–8. doi:10.1111/j.1365-3164.2010.00879.x.
- Yamamoto K, Chomel BB, Kasten RW, Chang CC, Tseggai T, Decker PR, et al. Homologous protection but lack of heterologous-protection by various species and types of *Bartonella* in specific

- pathogen-free cats. *Vet Immunol Immunopathol.* 1998;65(2):191–204. doi:10.1016/S0165-2427(98)00154-8.
- Yamamoto K, Chomel BB, Kasten RW, Hew CM, Weber DK, Lee WI, et al. Infection and re-infection of domestic cats with various *Bartonella* species or types: *B. henselae* type I is protective against heterologous challenge with *B. henselae* type II. *Vet Microbiol.* 2003;92(1):73–86. doi:10.1016/S0378-1135(02)00347-4.
- Yancey CB, Hegarty BC, Quorllo BA, Levy MG, Birkenheuer AJ, Weber DJ, et al. Regional seroreactivity and vector-borne disease co-exposures in dogs in the United States from 2004-2010: utility of canine surveillance. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2014;14(10):724–32. doi:10.1089/vbz.2014.1592.
- Ye X, Li G-w, Yao M-l, Luo W, Su L-q. Study on the prevalence and genotypes of *Bartonella* species in rodent hosts from Fujian coastal regions. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2009;30(10):989–92.
- Ying B, Kosoy MY, Maupin GO, Tsuchiya KR, Gage KL. Genetic and ecologic characteristics of *Bartonella* communities in rodents in southern China. *Am J Trop Med Hyg.* 2002;66(5):622–7. doi:10.4269/ajtmh.2002.66.622.
- Yuan C, Zhu C, Wu Y, Pan X, Hua X. Bacteriological and molecular identification of *Bartonella* species in cats from different regions of China. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011;5(9):e1301. doi:10.1371/journal.pntd.0001301.
- Zangwill KM, Hamilton DH, Perkins BA, Regnery RL, Plikaytis BD, Hadler JL, et al. Cat Scratch Disease in Connecticut—Epidemiology, Risk Factors, and Evaluation of a New Diagnostic Test. *N Engl J Med.* 1993;329(1):8–13. doi:10.1056/NEJM199307013290102.
- Zhang P, Chomel BB, Schau MK, Goo JS, Droz S, Kelminson KL, et al. A family of variably expressed outer-membrane proteins (Vomp) mediates adhesion and autoaggregation in *Bartonella quintana*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(37):13630–5. doi:10.1073/pnas.0405284101.
- Zobba R, Chessa G, Mastrandrea S, Pinna Parpaglia ML, Patta C, Masala G. Serological and molecular detection of *Bartonella* spp. in humans, cats and dogs from northern Sardinia, Italy. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15 Suppl 2:134–5. doi:10.1111/j.1469-0691.2008.02203.x.

VIII. Anhang

Tabelle 8: Prävalenzen von Bartonella spp. in Nagern weltweit

LAND (QUELLE/ JAHR)	GESAMTZAHL ALLER TIERE (SPEZIES)	ANTEIL POSITIVER TIERE			NACHGEWIESENE BARTONELLA SPP.
		SEROLOGIE	PCR	KULTUR	
ASIEN					
Bangladesch (BAI et al. 2007b)	201 (<i>Bandicota bengalensis</i> , <i>Rattus rattus</i> , <i>Suncus murinus</i>)	-	42,8 %* ¹	42,8 %	<i>B. elizabethae</i> , <i>B. tribocorum</i>
Kambodscha (JIYIPONG et al. 2012)	530 (<i>Bandicota indica</i> , <i>Bandicota savilei</i> , <i>Bandicota sp.</i> , <i>Berylmys berdmorei</i> , <i>Berylmys bowersi</i> , <i>Cannomys badius</i> , <i>Crocidura sp.</i> , <i>Leopoldamys edwardsi</i> , <i>Maxomys surifer</i> , <i>Mus caroli</i> , <i>Mus cervicolor</i> , <i>Mus cookie</i> , <i>Mus sp.</i> , <i>Niviventer fulvescens</i> , <i>Rattus andamanensis</i> , <i>Rattus argentiventer</i> , <i>Rattus exulans</i> , <i>Rattus losea</i> , <i>Rattus nitidus</i> , <i>Rattus norvegicus</i> , <i>Rattus tanezumi</i> , <i>R. tanezumi clade R3</i> , <i>Rhizomys pruinosus</i> , <i>Suncus murinus</i>)	-	9,6 %	-	-
China (YING et al. 2002)	152 (<i>Anourosorex squamipes</i> , <i>Apodemus chevrieri</i> , <i>Apodemus draco</i> , <i>Apodemus latronum</i> , <i>Eothenomys miletus</i> , <i>Mus musculus</i> , <i>Mustela kathiah</i> , <i>Rattus norvegicus</i> , <i>Rattus tanezumi subsp. flavipectus</i> , <i>Tupaia belangeri</i>)	-	-	86,2 %	<i>B. elizabethae</i> ähnlich
China (INOUE et al. 2009a)	59 (<i>Spermophilus dauricus</i> , <i>Sciurus vulgaris subsp. Orientis</i> , <i>Tamias sibiricus</i> , <i>Pteromys volans</i>)	-	-	47,2 %	-

LAND (QUELLE/ JAHR)	GESAMTZAHL ALLER TIERE (SPEZIES)	ANTEIL POSITIVER TIERE			NACHGEWIESENE BARTONELLA SPP.
		SEROLOGIE	PCR	KULTUR	
China (YE et al. 2009)	1161 (<i>Suncus murinus</i> , <i>Rattus norvegicus</i> , <i>Rattus flavipectus</i> , <i>Mus musculus</i> , <i>Rattus rattus</i>)	-	16,9 %	-	<i>B. elizabethae</i> , <i>B. queenslandensis</i> , <i>B. tribocorum</i>
China (LIU et al. 2010)	427 (<i>Apodemus agrarius</i> , <i>Rattus losea</i> , <i>Rattus norvegicus</i> , <i>Eothenomys melanogaster</i> , <i>Niviventer confucianus</i> , <i>Suncus murinus</i> , <i>Microtus fortis</i> , <i>Rattus tanezumi</i> , <i>Apodemus peninsulae</i>)	-	31,4 %	-	<i>B. grahamii</i>
China (QIN et al. 2019)	191	-	8,38 %	-	<i>B. tribocorum</i> , <i>B. rattimassiliensis</i> , <i>B. grahamii</i> , <i>B. fuyuanensis</i> , <i>B. queenslandensis</i>
Indonesien (WINOTO et al. 2005)	218	-	-	6 %	<i>B. phoceensis</i> , <i>B. rattimasiliensis</i> , <i>B. elizabethae</i>
Israel (HARRUS et al. 2009)	62 (<i>Rattus rattus</i>)	-	-	-	<i>B. tribocorum</i> , <i>B. elizabethae</i>
Israel (MORICK et al. 2009)	112/ 156* ² (<i>Mus musculus</i> , <i>Rattus rattus</i> , <i>Microtus socialis</i> , <i>Acomys cahirinus</i> , <i>Apodemus sylvaticus</i>)	-	24 % - 25 %/ 44 %* ²	-	<i>B. tribocorum</i> , <i>B. elizabethae</i> sehr ähnlich

LAND (QUELLE/ JAHR)	GESAMTZAHL ALLER TIERE (SPEZIES)	ANTEIL POSITVIER TIERE			NACHGEWIESENE BARTONELLA SPP.
		SEROLOGIE	PCR	KULTUR	
Japan (INOUE et al. 2008)	685 (<i>Apodemus speciosus</i> , <i>Apodemus argenteus</i> , <i>Myodes rufocanus bedfordiae</i> , <i>Mus caroli</i> , <i>Rattus rattus</i> , <i>Rattus norvegicus</i>)	-	-	25,7 %	<i>B. grahamii</i> , <i>B. tribocorum</i> , <i>B. elizabethae</i> , <i>B. rattimasiliensis</i> , <i>B. phoceensis</i> , <i>B. taylorii</i>
Japan (KABEYA et al. 2011)	53/ 40* ² (<i>Apodemus speciosus</i> , <i>Apodemus argenteus</i> , <i>Myodes rufocanus bedfordiae</i> / <i>Ctenophthalmus congener truncus</i> , <i>Neopsylla sasai</i> , <i>Hystrichopsylla microti</i>)	-	67,9 %/ 40 %* ²	-	<i>B. grahamii</i> , <i>B. taylorii</i> , <i>B. japonica</i>
Nepal (GUNDI et al. 2010)	223 (<i>Bandicota bengalensis</i> , <i>Mus musculus castaneus</i> , <i>Rattus rattus brunneusculus</i> , <i>Suncus murinus</i>)	-	48,4 %	-	<i>B. rattimassiliensis</i> , <i>B. queenslandensis</i> , <i>B. elizabethae</i> , <i>B. tribocorum</i> , <i>B. rochalimae</i> , <i>B. phoceensis</i>
Korea (CHAE et al. 2008)	403/ 1618* ² (<i>Apodemus agrarius</i> , <i>Rattus norvegicus</i> , <i>Tscherskia triton</i> , <i>Mus musculus</i> , <i>Myodes regulus</i> , <i>Crocidura lasiura</i> / <i>Haemaphysalis longicornis</i> , <i>Haemaphysalis flava</i> , <i>Ixodes nipponensis</i>)	-	6 %	-	-
Korea, Südkorea (KIM et al. 2005)	424/ 1305* ² (<i>Apodemus peninsulae</i> , <i>Eothenomys regulus</i> , <i>Rattus rattus</i> , <i>Cricetulus triton nestor</i> , <i>Mus musculus</i> , <i>Crocidura lasiura</i> / <i>Haemaphysalis longicornis</i> , <i>Haemaphysalis flava</i> , <i>Ixodes nipponensis</i> , <i>Ixodes turdus</i> , <i>Ixodes persulcatus</i> , <i>Ixodes spp.</i>)	-	13,7 %/ 5,2 %* ²	-	ähnlich zu <i>B. henselae</i> , <i>B. doshiae</i> , <i>B. birtlesii</i> , <i>B. elizabethae</i>

LAND (QUELLE/ JAHR)	GESAMTZAHL ALLER TIERE (SPEZIES)	ANTEIL POSITVIER TIERE			NACHGEWIESENE BARTONELLA SPP.
		SEROLOGIE	PCR	KULTUR	
Laos (ANGELAKIS et al. 2009)	310 (<i>Rattus rattus</i> , <i>Rattus exulans</i> , <i>Mus cervicolor</i> , <i>Mus caroli</i> , <i>Cannomys badius</i> , <i>Bandicota indica</i> , <i>Petinomys</i> spp., <i>Rattus argentiventer</i> , <i>Rhizomys sumatrensis</i> , <i>Callosciurus erythraeus</i> , <i>Dremomys rufigenis</i> , <i>Bandicota savilei</i>)	-	25,5 %	-	<i>B. phoceensis</i> , <i>B. elizabethae</i> , <i>B. tribocorum</i> ,
Laos (JIYIPONG et al. 2012)	327 (<i>Bandicota indica</i> , <i>Bandicota savilei</i> , <i>Bandicota</i> sp., <i>Berylmys berdmorei</i> , <i>Berylmys bowersi</i> , <i>Cannomys badius</i> , <i>Crocidura</i> sp., <i>Leopoldamys edwardsi</i> , <i>Maxomys surifer</i> , <i>Mus caroli</i> , <i>Mus cervicolor</i> , <i>Mus cookie</i> , <i>Mus</i> sp., <i>Niviventer fulvescens</i> , <i>Rattus andamanensis</i> , <i>Rattus argentiventer</i> , <i>Rattus exulans</i> , <i>Rattus losea</i> , <i>Rattus nitidus</i> , <i>Rattus norvegicus</i> , <i>Rattus tanezumi</i> , <i>Rattus tanezumi clade R3</i> , <i>Rhizomys pruinosus</i> , <i>Suncus murinus</i>)	-	11,9 %	-	-
Russland (MEDIANNIK OV et al. 2005)	51 (<i>Apodemus agrarius</i> , <i>Apodemus peninsulae</i> , <i>Clethrionomys rufocanus</i> , <i>Microtus fortis</i>)	-	60-83 %	-	ähnlich zu <i>B. grahamii</i> , <i>B. taylorii</i>
Taiwan (LIN et al. 2008)	58 (<i>Rattus norvegicus</i> , <i>Mus musculus</i> , <i>Rattus rattus</i>)	-	-	10,3 %	<i>B. elizabethae</i> , <i>B. tribocorum</i> , ähnlich zu <i>B. rochalimae</i>
Taiwan (HSIEH et al. 2010)	310 (<i>Rattus norvegicus</i> , <i>Suncus murinus</i> , <i>Rattus rattus</i> , <i>Rattus losea</i> , <i>Mus musculus</i>)	-	-	41,3 %	<i>B. rattimassiliensis</i> , <i>B. tribocorum</i> , <i>B. grahamii</i> , <i>B. elizabethae</i> , <i>B. phoceensis</i>

LAND (QUELLE/ JAHR)	GESAMTZAHL ALLER TIERE (SPEZIES)	ANTEIL POSITIVIER TIERE			NACHGEWIESENE BARTONELLA SPP.
		SEROLOGIE	PCR	KULTUR	
Taiwan (TSAI et al. 2010)	86/ 478* ² (<i>Rattus norvegicus</i> , <i>Suncus murinus</i> , <i>Rattus rattus</i>)	-	27 %/ 0- 64,9 %* ²	31,4 %	<i>B. rattimassiliensis</i> , <i>B. queenslandensis</i> , <i>B. tribocorum</i> , <i>B.</i> <i>elizabethae</i> , <i>B.</i> <i>phoceensis</i> , <i>B.</i> <i>rochalimae</i> -like
Thailand (CASTLE et al. 2004)	195 (<i>Bandicota indica</i> , <i>Rattus rattus</i> , <i>Mus caroli</i> , <i>Rattus exulans</i> , <i>Menetes berdmorei</i> , <i>Tupaia glis</i> , <i>Herpestes javanicus</i>)	-	-	8,7 %	-
Thailand (BAI et al. 2009)	330 (<i>Bandicota indica</i> , <i>Bandicota savilei</i> , <i>Berylmys berdmorei</i> , <i>Rattus argentiventer</i> , <i>Rattus exulans</i> , <i>Rattus losea</i> , <i>Rattus nitidus</i> , <i>Rattus norvegicus</i> , <i>Rattus rattus</i> , <i>Rattus remotus</i> , <i>Rattus surifer</i> , <i>Mus caroli</i> , <i>Mus cervicolor</i>)	-	-	41,5 %	<i>B. coopersplainensis</i> , <i>B. elizabethae</i> , <i>B.</i> <i>phoceensis</i> , <i>B.</i> <i>rattimassiliensis</i> , <i>B.</i> <i>tribocorum</i>
Thailand (INOUE et al. 2009a)	30 (<i>Callosciurus notatus</i>)	-	-	63,3 %	-
Thailand (SAISONGKO RH et al. 2009)	247 (<i>Bandicota indica</i> , <i>Bandicota savilei</i> , <i>Mus cervicolor</i> , <i>Rattus berdmorei</i> , <i>Rattus</i> <i>exulans</i> , <i>Rattus fluvescens</i> , <i>Rattus losea</i> , <i>Rattus rattus</i> , <i>Rattus surifer</i>)	-	12,7 %	-	<i>B. coopersplainensis</i> , <i>B. phoceensis</i> , <i>B.</i> <i>queenslandensis</i> , <i>B.</i> <i>rochalimae</i> , <i>Bartonella</i> sp. RN24BJ, <i>Bartonella</i> <i>thailandensis</i>

LAND (QUELLE/ JAHR)	GESAMTZAHL ALLER TIERE (SPEZIES)	ANTEIL POSITIVER TIERE			NACHGEWIESENE BARTONELLA SPP.
		SEROLOGIE	PCR	KULTUR	
Thailand (JIYIPONG et al. 2012)	484 (<i>Bandicota indica</i> , <i>Bandicota savilei</i> , <i>Bandicota sp.</i> , <i>Berylmys berdmorei</i> , <i>Berylmys bowersi</i> , <i>Cannomys badius</i> , <i>Crocidura sp.</i> , <i>Leopoldamys edwardsi</i> , <i>Maxomys surifer</i> , <i>Mus caroli</i> , <i>Mus cervicolor</i> , <i>Mus cookie</i> , <i>Mus sp.</i> , <i>Niviventer fulvescens</i> , <i>Rattus andamanensis</i> , <i>Rattus argentiventer</i> , <i>Rattus exulans</i> , <i>Rattus losea</i> , <i>Rattus nitidus</i> , <i>Rattus norvegicus</i> , <i>Rattus tanezumi</i> , <i>R. tanezumi clade R3</i> , <i>Rhizomys pruinosus</i> , <i>Suncus murinus</i>)	-	11 %	-	-
Thailand (BILLETER et al. 2013)	62/ 193* ² (<i>Rattus exulans</i> , <i>Rattus norvegicus</i> , <i>Rattus rattus</i>)	-	59,1 %* ²	-	<i>B. elizabethae</i> , <i>B. rattimassiliensis</i> , <i>B. rochalimae</i> , <i>B. tribocorum</i> , <i>B. grahamii</i>
NORD- UND SÜDAMERIKA					
Argentinien (CICUTTIN et al. 2019)	0/51 (<i>Agastopysylla boxi</i> , <i>Ectinorus onychius</i> , <i>Tetrapsyllus tantillus</i> , <i>Neotyphloceras crackensis</i>)	-	41,2 %	-	<i>B. bacilliformis</i>
Brasilien (COSTA et al. 2014)	26 (<i>Rattus norvegicus</i>)	-	-	19,2 %	<i>B. queenslandensis</i> , <i>B. tribocorum</i>
Kanada (JARDINE et al. 2005)	104 (<i>Spermophilus richardsonii</i> , <i>Spermophilus franklinii</i> , <i>Spermophilus tridecemlineatus</i> , <i>Clethrionomys gapperi</i>)	-	57 %	-	<i>B. grahamii</i>

LAND (QUELLE/ JAHR)	GESAMTZAHL ALLER TIERE (SPEZIES)	ANTEIL POSITVIER TIERE			NACHGEWIESENE BARTONELLA SPP.
		SEROLOGIE	PCR	KULTUR	
Kanada (JARDINE et al. 2006)	k.A. (<i>Spermophilus richardsonii</i>)	-	48 %	-	-
USA (KOSOY et al. 1997)	279 (<i>Sigmodon hispidus</i>)	-	-	42,2 %	-
USA (ELLIS et al. 1999)	410 (<i>Rattus norvegicus</i> , <i>Rattus rattus</i>)	-	-	17 %	<i>B. elizabethae</i> , <i>B. tribocorum</i>
USA (BOWN et al. 2002)	18 (<i>Sciurus carolinensis</i>)	-	-	28 %	<i>B. vinsonii</i>
USA (KOSOY et al. 2003)	111 (<i>Dipodomys ordii</i> , <i>Neotoma cineria</i> , <i>Peromyscus maniculatus</i> , <i>Spermophilus beecheyi</i> , <i>Spermophilus lateralis</i> , <i>Tamias minimus</i>)	-	-	33,33 %	<i>B. washoensis</i>
USA (KOSOY et al. 2004)	383 (<i>Sigmodon hispidus</i> , <i>Peromyscus leucopus</i> , <i>Mus musculus</i> , <i>Ochrotomys nuttalli</i> , <i>Reithrodontomys humulis</i> , <i>Oryzomys palustris</i> , <i>Blarina brevicauda</i> , <i>Pitymys pinetorum</i> , <i>Peromyscus gossypinus</i> , <i>Peromyscus polionotus</i>)	8,5 % - 15,2 %	-	49-95 %	-
USA (BAI et al. 2007a)	881 (<i>Chaetodipus hispidus</i> , <i>Dipodomys ordii</i> , <i>Lemmiscus curtatus</i> , <i>Microtus ochrogaster</i> , <i>Mus musculus</i> , <i>Neotoma micropus</i> , <i>Onychomys leucogaster</i> , <i>Perognathus flavus</i> , <i>Peromyscus leucopus</i> , <i>Peromyscus maniculatus</i> , <i>Reithrodontomys megalotis</i> , <i>Reithrodontomys montanus</i> , <i>Spermophilus tridecemlineatus</i> , <i>Thomomys talpoides</i>)	-	52,4 %	-	<i>Bartonella</i> spp. mit GenBank Acc. No. DQ357609/-10/- 11/-12/-13/-14, EF028157/-58/-59/-60

LAND (QUELLE/ JAHR)	GESAMTZAHL ALLER TIERE (SPEZIES)	ANTEIL POSITIVER TIERE			NACHGEWIESENE BARTONELLA SPP.
		SEROLOGIE	PCR	KULTUR	
USA (BAI et al. 2008)	1362 (<i>Cynomys ludovicianus</i>)	-	23,1 %	23,1 %	-
USA (MORWAY et al. 2008)	697/ 1961* ² (<i>Neotoma micropus</i> , <i>Neotoma albigula</i>)	-	6 %* ²	64,2- 73,1 %	ähnlich zu <i>B. grahamii</i>
USA (MATSUMOTO et al. 2010)	70 (<i>Myodes rutilus</i>)	-	14 %	-	ähnlich zu <i>B. henselae</i> und zu <i>B. queenslandensis</i>
USA (BAI et al. 2011)	737 (<i>Peromyscus maniculatus</i>)	-	-	82,4 %	<i>B. vinsonii</i> subsp. <i>arupensis</i>
USA (GUNDI et al. 2012a)	200 (<i>Rattus norvegicus</i>)	-	67,5 %	-	<i>B. tribocorum</i> , <i>B. rochalimae</i> , <i>B. queenslandensis</i>
USA and North America (INOUE et al. 2009a)	68 (<i>Tamiasciurus hudsonicus</i> , <i>Glaucomys volans</i> , <i>Spermophilus columbianus</i> , <i>Spermophilus richardsonii</i>)	-	-	39,7 %	-
Peru (BIRTLES et al. 1999)	9 (<i>Mus musculus</i> , <i>Rattus norvegicus</i>)	-	-	44 %	-

LAND (QUELLE/ JAHR)	GESAMTZAHL ALLER TIERE (SPEZIES)	ANTEIL POSITIVER TIERE			NACHGEWIESENE BARTONELLA SPP.
		SEROLOGIE	PCR	KULTUR	
EUROPA					
Belgien (OBIEGALA et al. 2019b)	60 (<i>Rattus norvegicus</i> , <i>Rattus rattus</i>)	-	35 %	-	<i>B. tribocorum</i>
Dänemark (ENGBAEK und LAWSON 2004)	80 (<i>Microtus agrestis</i> , <i>Clethrionomys glareolus</i> , <i>Apodemus</i> , <i>Apodemus sylvaticus</i> , <i>Micromys minutus</i> , <i>Sorex vulgaris</i> , <i>Felis catus</i>)	-	-	27,5 %	<i>B. grahamii</i> , <i>B. taylorii</i> , <i>B. vinsonii</i> subsp. <i>vinsonii</i> , <i>B. taylorii</i> , <i>B. tribocorum</i> , <i>B. henselae</i> , <i>B. birtlesii</i> , <i>B. henselae</i>
Deutschland (SILAGHI et al. 2016)	79/500 (<i>Myodes glareolus</i> , <i>Apodemus flavicollis</i> , <i>Apodemus agrarius</i> , <i>Arvicola terrestris</i> , <i>Crocidura russula</i> , <i>Sorex araneus</i> , <i>Talpa europaea</i> / <i>C. nobilis</i> , <i>Megabothris turbidus</i> , <i>Nosopsyllus fasciatus</i> , <i>Doratopsylla dasyncnema</i> , <i>Megabothris walker</i> , <i>Ixodes</i> <i>trianguliceps</i> , <i>Ixodes ricinus</i> , <i>Ixodes spp.</i> , <i>Demacantor reticulatus</i> , <i>Demacantor</i> <i>spp.</i>)	-	65,8 %/ 16,3- 54,1 %	-	<i>B. grahamii</i> , <i>B. taylorii</i> , <i>B. sp. N40</i> , <i>B. elizabethae</i> , <i>B. chomelii</i>
Deutschland (OBIEGALA et al. 2019b)	307 (<i>R. norvegicus</i>)	-	23 %	-	<i>B. tribocorum</i>
England (BOWN et al. 2002)	40 (<i>Sciurus carolinensis</i> , <i>Sciurus vulgaris</i>)	-	-	20-60 %	-

LAND (QUELLE/ JAHR)	GESAMTZAHL ALLER TIERE (SPEZIES)	ANTEIL POSITIVER TIERE			NACHGEWIESENE BARTONELLA SPP.
		SEROLOGIE	PCR	KULTUR	
England (BIRTLES et al. 2001)	109 (<i>Clethrionomys glareolus</i> , <i>Apodemus sylvaticus</i>)	-	64,2 %	-	<i>B. grahamii</i> , <i>B. taylorii</i> , <i>B. doshiae</i>
England (TELFER et al. 2007)	1533 (<i>Microtus arvalis</i>)	-	-	57,5-34 %	<i>B. doshiae</i> , <i>B. grahamii</i> , <i>B. taylorii</i>
Frankreich (GUNDI et al. 2004a)	66 (<i>Rattus norvegicus</i>)	-	-	30,3 %	<i>B. rattimassiliensis</i> sp. nov., <i>B. phoceensis</i> sp. nov.
Frankreich (BUFFET et al. 2012)	447 (<i>Myodes glareolus</i>)	-	56,4 %	-	<i>B. afzelii</i> , <i>B. taylorii</i> , <i>B. grahamii</i> , <i>B. doshiae</i>
Frankreich (BUFFET et al. 2013)	550 (<i>Microtus arvalis</i> , <i>Apodemus sylvaticus</i> , <i>Myodes glareolus</i>)	-	35,5 %	-	<i>B. taylorii</i> , <i>B. grahamii</i> , <i>B. doshiae</i> , <i>B. rochalimae</i> -like species
Griechenland (TEA et al. 2004)	70 (<i>Apodemus flavicollis</i> , <i>Dryomys nitedula</i> , <i>Microtus agrestis</i>)	-	-	31,3 %	<i>B. taylorii</i> , <i>B. birtlesii</i> , <i>B. grahamii</i>
Irland (HARRISON et al. 2012)	288/ 1168* ² (<i>Apodemus sylvaticus</i> / <i>I. ricinus</i>)	-	30 %/ 2,2 %* ²	-	<i>B. taylorii</i> , <i>B. birtlesii</i>

LAND (QUELLE/ JAHR)	GESAMTZAHL ALLER TIERE (SPEZIES)	ANTEIL POSITVIER TIERE			NACHGEWIESENE BARTONELLA SPP.
		SEROLOGIE	PCR	KULTUR	
Italien (OBIEGALA et al. 2019b)	16 (<i>Rattus rattus</i>)	-	6,25 %	-	<i>B. coopersplainensis</i>
Litauen (MARDOSAIT Ė- BUSAITIENĖ et al. 2019)	580 (<i>Mus musculus, Microtus arvalis, Microtus oeconomus, Micromys minutus, Microtus agrestis, Myodes glareolus, Apodemus flavicollis, Apodemus agrarius</i>)	-	54,8 %	-	<i>B. grahamii, B. taylorii, B. rochalimae, B. tribocorum, B. coopersplainensis, B. doshiae</i>
Schweden (HOLMBERG et al. 2003)	236 (<i>Apodemus flavicollis, Apodemus sylvaticus, Clethrionomys glareolus, Microtus agrestis, Mus musculus, Sorex araneus</i>)	-	-	13-18 %	<i>B. grahamii, B. birtlesii</i>
Niederlande (INOUE et al. 2009a)	18 (<i>Pachyuromys duprasi</i>)	-	-	72,2 %	-
Polen (WELC- FALECIAK et al. 2008)	1024 (<i>Clethrionomys glareolus, Apodemus flavicollis, Microtus arvalis, Microtus oeconomus</i>)	-	30,6 %	-	<i>B. grahamii</i>
Polen (WELC- FALECIAK et al. 2010)	k.A. (<i>Apodemus flavicollis versus, Myodes glareolus, Microtus arvalis versus, Microtus oeconomus</i>)	-	-	-	-

LAND (QUELLE/ JAHR)	GESAMTZAHL ALLER TIERE (SPEZIES)	ANTEIL POSITIVER TIERE			NACHGEWIESENE BARTONELLA SPP.
		SEROLOGIE	PCR	KULTUR	
Polen (PAZIEWSKA et al. 2012)	1077 (<i>Apodemus flavicollis</i> , <i>Myodes glareolus</i>)	-	16- 48,2 %	-	<i>B. grahamii</i> , <i>B. taylorii</i>
Polen (HILDEBRAND et al. 2013)	94 (<i>Apodemus agrarius</i>)	-	38,3 %	-	<i>B. grahamii</i> , <i>B. taylorii</i> , <i>B. birtlesii</i> , ähnlich zu <i>B. elizabethae</i>
Slowakei (ŠPITALSKÁ et al. 2017)	640 (<i>Apodemus flavicollis</i> , <i>Apodemus sylvaticus</i> , <i>Myodes glareolus</i> , <i>Microtus arvalis</i> , <i>Microtus subterraneus</i> , <i>Micromys minutus</i> , <i>Talpa europaea</i>)	-	64,8 %	-	<i>B. taylorii</i> , <i>B. rochalimae</i> , <i>B. elizabethae</i> , <i>B. grahamii</i> , <i>Bartonella</i> sp. wbs11
Slowenien (KNAP et al. 2007)	146 (<i>Apodemus flavicollis</i> , <i>Apodemus sylvaticus</i> , <i>Apodemus agrarius</i> and <i>Clethrionomys glareolus</i>)	-	40,4 %	-	<i>B. taylorii</i> , <i>B. grahamii</i> , <i>B. doshiae</i> , <i>B. birtlesii</i>
Spanien (ELLIS et al. 1999)	7 (<i>Rattus norvegicus</i> , <i>Rattus rattus</i>)	-	-	57,1 %	<i>B. elizabethae</i> , <i>B. tribocorum</i>
Spanien (MÁRQUEZ et al. 2008)	97 (<i>Mus spretus</i> , <i>Rattus norvegicus</i>)	-	-	-	<i>B. tribocorum</i>
Spanien (GIL et al. 2010)	395 (<i>Apodemus sylvaticus</i> , <i>Apodemus flavicollis</i> , <i>Myodes glareolus</i> , <i>Mus domesticus</i> , <i>Mus spretus</i> , <i>Sorex coronatus</i> , <i>Microtus duodecimcostatus</i> , <i>Crocidura russula</i> , <i>Talpa europaea</i>)	-	26,8 %	-	<i>B. taylorii</i> , <i>B. grahamii</i> , <i>B. elizabethae</i> , <i>B. rochalimae</i>

LAND (QUELLE/ JAHR)	GESAMTZAHL ALLER TIERE (SPEZIES)	ANTEIL POSITIVER TIERE			NACHGEWIESENE BARTONELLA SPP.
		SEROLOGIE	PCR	KULTUR	
Spanien (OBIEGALA et al. 2019b)	43 (<i>Rattus rattus</i>)	-	6,98 %	-	<i>B. cooperi</i>
Türkei (KARAGÖZ et al. 2013)	42 (<i>Microtus socialis</i>)	-	57,1 %	16,6 %	<i>B. taylorii</i> , <i>B. grahamii</i>
AFRIKA					
Ägypten (INOUE et al. 2009a)	143 (<i>Mus minutoides</i> , <i>Acomys cahirinus</i> , <i>Acomys russatus</i> , <i>Lemniscomys barbarus</i> , <i>Psammomys obesus</i> , <i>Meriones tristrami</i> , <i>Sekeetamys calurus</i> , <i>Gerbillus pyramidum</i> , <i>Jaculus orientalis</i> , <i>Jaculus jaculus</i> , <i>Hemiechinus auritus</i>)	-	-	38,5 %	-
Algerien (BITAM et al. 2009)	75 (<i>Rattus rattus</i> , <i>Mus spretus</i> , <i>Psammomys obesus</i> , <i>Meriones shawii</i> , <i>Atelerix algirus</i>)	-	28 %	-	<i>B. elizabethae</i> , <i>B. tribocorum</i> , <i>B. sp.</i>
Äthiopien (MEHERETU et al. 2013)	> 500 (k.A.)	-	34 %	-	k.A.
DR Kongo (GUNDI et al. 2012b)	59 (<i>Arvicanthis neumanni</i> , <i>Crocidura sp.</i> , <i>Lophuromys rita</i> , <i>Mastomys coucha</i> , <i>Mus minutoides</i> , <i>Otomys sp.</i> , <i>Rattus rattus</i>)		13,6 %		<i>B. elizabethae</i> , <i>B. birtlesii</i> , <i>B. queenslandensis</i> , <i>B. tribocorum</i>

LAND (QUELLE/ JAHR)	GESAMTZAHL ALLER TIERE (SPEZIES)	ANTEIL POSITVIER TIERE			NACHGEWIESENE BARTONELLA SPP.
		SEROLOGIE	PCR	KULTUR	
Nigeria (KAMANI et al. 2013)	177/ 170* ² (<i>Rattus rattus</i> , <i>Rattus norvegicus</i> , <i>Cricetomys gambianus</i> / <i>Xenopsylla cheopis</i> , <i>Haemolaelaps</i> spp., <i>Ctenophthalmus</i> spp., <i>Hemimerus talpoides</i> , <i>Rhipicephalus sanguineus</i>)	-	26 %/ 28 %* ²	-	<i>B. elizabethae</i> , <i>B. tribocorum</i> , <i>B. grahamii</i>
Südafrika (PRETORIUS et al. 2004)	86 (<i>Aethomys namaquensis</i> , <i>Mastomys natalensis</i> , <i>Rhabdomys pumilio</i> , <i>Otomys irroratus</i> , <i>Pedetes capensis</i> , <i>Malacothrix typica</i> , <i>Rattus rattus</i> , <i>Saccostomus campestris</i> , <i>Suncus varilla</i> , <i>Tatera leucogaster</i>)	-	-	44 %	<i>B. elizabethae</i> , <i>B. grahamii</i> , <i>B. tribocorum</i>
Südafrika (BRETTSCHEIDER et al. 2012)	100 (<i>Micaelamys namaquensis</i>)	-	44 %	-	<i>B. elizabethae</i>
Südafrika (TRATARIS et al. 2012)	124 (<i>Rattus norvegicus</i> , <i>Rattus rattus</i>)	-	25 %	13 %	<i>B. thailandensis</i>
Tansania (GUNDI et al. 2012b)	39 (<i>Grammomys</i> sp., <i>Lophuromys</i> sp., <i>Mus minutoides</i> , <i>Praomys delectorum</i>)	-	41 %	-	<i>B. elizabethae</i> , <i>B. birtlesii</i> , <i>B. queenslandensis</i> , <i>B. tribocorum</i>
Tunesien (FICHET-CALVET et al. 2000)	k.A. <i>Psammomys obesus</i>	-	-	49 %	-

LAND (QUELLE/ JAHR)	GESAMTZAHL ALLER TIERE (SPEZIES)	ANTEIL POSITIVER TIERE			NACHGEWIESENE <i>BARTONELLA</i> SPP.
		SEROLOGIE	PCR	KULTUR	
Pakistan (INOUE et al. 2009a)	20 (<i>Salpingotulus michaelis</i>)	-	-	0 %	-
Ruanda (NZIZA et al. 2019)	29/24 (<i>Rattus rattus</i> , <i>Lemniscomys striatus</i> , <i>Xenopsylla brasiliensis</i>)	-	4,2 %	-	<i>B. tribocorum</i>
Uganda (BILLETER et al. 2014)	264/ 104* ² (<i>Rattus rattus</i> , <i>Arvicanthis niloticus</i> , <i>Cricetomys gambianus</i>)	-	1,3- 61,3 %/ 6,7 %* ²	-	<i>B. elizabethae</i>
AUSTRALIEN					
Australien (GUNDI et al. 2009)	11 (<i>Rattus tunneyi</i> , <i>Rattus fuscipes</i> , <i>Uromys caudimaculatus</i> , <i>Rattus conatus</i> , <i>Rattus leucopus</i> , <i>Melomys</i> sp.)	-	-	-	<i>B. rattaaustraliani</i> sp. nov., <i>B. sp. nov.</i> , <i>B. cooperplainensis</i> sp. nov.

*¹ Überprüfung d. Kultur, *² Ektoparasiten/ in Ektoparasiten

Tabelle 9: Prävalenzen von Bartonella spp. in Katzen aus Europa nach A. Álvarez-Fernández et al. 2018

LAND (QUELLE/ JAHR)	GESAMTZAHL ALLER TIERE (HALTUNGSFORM*)	ANTEIL POSITIVER TIERE			NACHGEWIESENE BARTONELLA SPP.
		SEROLOGIE	PCR	KULTUR	
Albanien (SILAGHI et al. 2014)	146 (Haustiere)	-	0,7 %	-	<i>B. henselae</i>
Zypern (ATTIPA et al. 2017)	174 (streunende Katzen und Haustiere)	-	10,9 %	-	<i>B. henselae</i>
Griechenland (DIAKOU et al. 2017)	148 (streunende Katzen)	58,8 %	4,7 %	-	<i>B. henselae</i> , <i>B. clarridgeiae</i>
Griechenland (MYLONAKIS et al. 2018)	100 (Haustiere)	-	8,5 %	-	<i>B. henselae</i> , <i>B. clarridgeiae</i> , <i>B. koehlerae</i>
Tschechische Republik (MELTER 2003)	61 (streunende Katzen, Tierheimkatzen und Haustiere)	-	-	8,0 %	<i>B. henselae</i>
Dänemark (CHOMEL et al. 2002)	93 (streunende Katzen und Haustiere)	45,6 %	-	22,6 %	<i>B. henselae</i>
Frankreich (HELLER et al. 1997)	94 (streunende Katzen und Haustiere)	-	-	53 %	<i>B. henselae</i> , <i>B. clarridgeiae</i>
Frankreich (GURFIELD et al. 2001)	436 (Haustiere)	41,1 %	-	16,5 %	<i>B. henselae</i> , <i>B. clarridgeiae</i>
Frankreich (ROLAIN et al. 2004)	99 (Haustiere)	-	-	8,1 %	<i>B. henselae</i> , <i>B. clarridgeiae</i>
Deutschland (SANDER et al. 1997)	100 (Haustiere)	-	-	13 %	<i>B. henselae</i>
Deutschland (HAIMERL et al. 1999)	713 (streunende Katzen und Haustiere)	1 %	-	-	-

LAND (QUELLE/ JAHR)	GESAMTZAHL ALLER TIERE (HALTUNGSFORM*)	ANTEIL POSITIVER TIERE			NACHGEWIESENE <i>BARTONELLA</i> SPP.
		SEROLOGIE	PCR	KULTUR	
Deutschland (ARVAND et al. 2001)	193 (streunende Katzen und Haustiere)	-	-	20 %	<i>B. henselae</i> , <i>B. clarridgeiae</i>
Deutschland (MIETZE et al. 2011)	507 (k.A.)	68,7 %	-	2,2 %	<i>B. henselae</i>
Deutschland (MORGENTHAL et al. 2012)	256 (streunende Katzen und Haustiere)	18,8- 37,1 %	0 %	-	<i>B. quintana</i>
Deutschland (BERGMANN et al. 2017)	479 (k.A.)	-	2,5 %	-	<i>B. henselae</i> , <i>B. clarridgeiae</i>
Italien (EBANI et al. 2002)	427 (streunende Katzen und Haustiere)	16,0 %	4,0 %	0 %	<i>B. henselae</i>
Italien (CABASSI et al. 2002)	248 (k.A.)	-	-	9,7 %	<i>B. henselae</i>
Italien (FABBI et al. 2004)	1585 (streunende Katzen)	39,0 %	-	2,0 %	<i>B. henselae</i> , <i>B. clarridgeiae</i>
Italien (PINNA PARPAGLIA et al. 2007)	79 (streunende Katzen und Haustiere)	21,5 %	-	-	-
Italien (ZOBBA et al. 2009)	55 (k.A.)	10,9 %	5,5 %	-	<i>B. henselae</i>
Italien (PENNISI et al. 2010)	85 (Haustiere)	-	83,5 %	-	<i>B. henselae</i>
Italien (MANSUETO et al. 2012)	182 (streunende Katzen und Haustiere)	35,4- 68,3 %	-	-	-
Italien (EBANI et al. 2012)	234 (Haustiere)	33,3 %	11,1 %	-	<i>B. henselae</i>

LAND (QUELLE/ JAHR)	GESAMTZAHL ALLER TIERE (HALTUNGSFORM*)	ANTEIL POSITIVER TIERE			NACHGEWIESENE <i>BARTONELLA</i> SPP.
		SEROLOGIE	PCR	KULTUR	
Italien (BRUNETTI et al. 2013)	1340 (streunende Katzen)	23,1 %	-	17,0 %	<i>B. henselae</i> , <i>B. clarridgeiae</i>
Italien (SPADA et al. 2016)	82 (streunende Katzen)	30,4 %	-	-	-
Italien (PERSICHETTI et al. 2016)	42 (k.A.)	54,8 %	38,1 %	-	<i>B. henselae</i> , <i>B. clarridgeiae</i>
Italien (OTRANTO et al. 2017)	330 (Haustiere)	-	3,9 %	-	<i>B. henselae</i> , <i>B. clarridgeiae</i>
Irland (JUVET et al. 2010)	121 (Haustiere)	26,5 %	5,2 %	-	<i>B. henselae</i> , <i>B. clarridgeiae</i>
Niederlande (BERGMANS et al. 1996)	163 (streunende Katzen und Haustiere)	51,8 %	-	22,0 %	<i>B. henselae</i>
Norwegen (BERGH et al. 2002)	100 (streunende Katzen und Haustiere)	0 %	-	0 %	-
Polen (PODSIADLY et al. 2007)	137 (k.A.)	45,0 %	10,2 %	-	<i>B. henselae</i> , <i>B. clarridgeiae</i>
Portugal (ALVES et al. 2009)	51 (streunende Katzen, Tierheimkatze und Haustiere)	68,2- 76,9 %	67,7 %	-	<i>B. henselae</i>
Portugal (CHILDS et al. 1995)	14 (k.A.)	6,7- 14,3 %	-	-	<i>B. quintana</i>
Portugal (MAIA et al. 2014)	649 (streunende Katzen und Haustiere)	-	2,9 %	-	<i>Bartonella</i> spp.
Spanien (SEGURA et al. 2005)	115 (Haustiere)	29,6 %	7,0 %	-	<i>B. henselae</i>

LAND (QUELLE/ JAHR)	GESAMTZAHL ALLER TIERE (HALTUNGSFORM*)	ANTEIL POSITIVER TIERE			NACHGEWIESENE <i>BARTONELLA</i> SPP.
		SEROLOGIE	PCR	KULTUR	
Spanien (SOLANO-GALLEGO et al. 2006b)	168 (Haustiere)	71,4 %	17,0 %	-	<i>B. henselae</i> , <i>B. clarridgeiae</i>
Spanien (TABAR et al. 2008)	100 (Haustiere)	-	1 %	-	<i>B. clarridgeiae</i>
Spanien (AYLLÓN et al. 2012)	680 (streunende Katzen und Haustiere)	24,7 %	0,3 %	-	<i>B. henselae</i>
Spanien (GIL et al. 2013)	147 (streunende Katzen und Haustiere)	-	32,0 %	-	<i>B. henselae</i> , <i>B. clarridgeiae</i>
Spanien (GRACIA et al. 2015)	86 (Haustiere)	50 %	-	-	<i>B. henselae</i>
Spanien (ALAMÁN VALTIERRA et al. 2016)	47 (streunende Katzen und Tierheimkatzen)	-	38,29 %	-	<i>B. henselae</i>
Spanien (RAVICINI et al. 2016)	116 (Tierheim)	35,3 %	22,4 %	-	<i>B. henselae</i> , <i>B. clarridgeiae</i>
Schottland (BENNETT et al. 2011)	52 (streunende Katzen und Haustiere)	15,4 %	5,8 %	-	<i>B. henselae</i>
Schweden (HJELM et al. 2002)	292 (k.A.)	1-25 %	-	-	<i>B. elizabethae</i> , <i>B. henselae</i>
Schweden (ENGVALL et al. 2003)	91 (Haustiere)	-	-	2,2 %	<i>B. henselae</i>
Schweiz (GLAUS et al. 1997)	728 (Tierheimkatzen und Haustiere)	8,3 %	-	-	-
Großbritannien (BIRTLES et al. 2002)	360 (k.A.)	-	-	9,4 %	<i>B. henselae</i>

LAND (QUELLE/ JAHR)	GESAMTZAHL ALLER TIERE (HALTUNGSFORM*)	ANTEIL POSITVIER TIERE			NACHGEWIESENE <i>BARTONELLA</i> SPP.
		SEROLOGIE	PCR	KULTUR	
Großbritannien (BARNES et al. 2000)	148 (streunende Katzen und Haustiere)	41,2 %	-	-	-

* Haustiere oder wilde Katzen, k.A. keine Angaben

Tabelle 10: Klinisch-epidemiologische Studien zu *Bartonella* spp. in Hunden aus Europa nach A. Álvarez-Fernández et al.

LAND (QUELLE/ JAHR)	GESAMTZAHL ALLER TIERE (HALTUNGSFORM*)	ANTEIL POSITVIER TIERE			NACHGEWIESENE <i>BARTONELLA</i> SPP.
		SEROLOGIE	PCR	KULTUR	
Albanien (HAMEL et al. 2009)	30 (streunende Hunde)	0	0	-	-
Deutschland (REGIER et al. 2019)	54 (Haustiere)	1,9 %	-	-	<i>B. henselae</i>
Finnland (PÉREZ VERA et al. 2014)	390 (Jagdhunde und Haustiere)	-	0	-	-
Griechenland (DINIZ et al. 2009)	50 (Haustiere)	-	4 %	-	<i>B. rochalimae</i> , <i>Bartonella</i> strain HMD
Italien (PARPAGLIA et al. 2007)	58 (Tierheimhunde und Haustiere)	28,3 %	-	-	-
Italien (FRANCESCO et al. 2007)	381 (Haustiere)	6 %	-	-	-
Italien (DINIZ et al. 2009)	60 (Tierheimhunde und Haustiere)	1,7- 6,6 %	11,6 %	-	<i>B. henselae</i> , <i>B. vinsonii</i> subsp. <i>berkhoffii</i> , <i>Bartonella</i> strain HMD
Italien (ZOBBA et al. 2009)	190 (k.A.)	9,5 %	0 %	-	-

LAND (QUELLE/ JAHR)	GESAMTZAHL ALLER TIERE (HALTUNGSFORM*)	ANTEIL POSITIVER TIERE			NACHGEWIESENE <i>BARTONELLA</i> SPP.
		SEROLOGIE	PCR	KULTUR	
Italien (OTRANTO et al. 2017)	263 (Haustiere)	-	0 %	-	-
Polen (PODSIADLY et al. 2007)	54 (k.A.)	5,0- 5,5 %	10,2 %	-	<i>B. henselae</i> , <i>B. vinsonii</i> subsp. <i>berkhoffii</i>
Polen (RYMASZEWSKA und ADAMSKA 2011)	242 (Tierheimhunde und Haustiere)	-	0,3 %	-	-
Portugal (MAIA et al. 2015)	1010 (streunende Hunde und Haustiere)	-	0 %	-	-
Spanien (SOLANO-GALLEGO et al. 2006a)	466 (Haustiere)	1,1- 16,8 %	-	-	<i>B. vinsonii</i> subsp. <i>berkhoffii</i>
Spanien (TABAR et al. 2009)	153 (k.A.)	-	0 %	-	-
Spanien (BAXARIAS et al. 2018)	77 (Haustiere)	40 %	-	-	-
Spanien (ROURA et al. 2018)	30 (Haustiere)	21 %	-	-	<i>B. rochalimae</i> , <i>B. vinsonii</i> subsp. <i>berkhoffii</i> , <i>B. koehlerae</i>
Spanien (TABAR et al. 2018)	68 (Haustiere)	-	26,6 %	-	-
Großbritannien (BARNES et al. 2000)	100 (Haustiere)	-	0 %	-	-
Großbritannien (BIRTLES et al. 2002)	211 (k.A.)	3 %	-	-	-

Tabelle 11: Klinisch-epidemiologische Studien zu Bartonella spp. in Katzen weltweit, zusammengefasst nach A. Álvarez-Fernández et al. 2018

KONTINENT	NACHGEWIESENE <i>BARTONELLA</i> SPP.	ANTEIL POSITIVIER TIERE			QUELLEN/JAHR
		SEROLOGIE	PCR	KULTUR	
Afrika	<i>B. clarridgeiae</i> , <i>B. henselae</i>	11- 59,6 %	0,9- 23,5 %	-	(KELLY et al. 1996; KELLY et al. 1998; AL-KAPPANY et al. 2011; AZZAG et al. 2012; TRATARIS et al. 2012; LOBETTI und LAPPIN 2012; TIAO et al. 2013; BESSAS et al. 2016)
Asien	<i>B. clarridgeiae</i> , <i>B. henselae</i> , <i>B. koehlerae</i>	1,2-68 %	4,6- 44,1 %	2-50 %	(CHOMEL et al. 1999; MARUYAMA et al. 2000; MARUYAMA et al. 2001; MARUYAMA et al. 2003; CELEBI et al. 2009; KIM et al. 2009; GUZEL et al. 2011; YUAN et al. 2011; GUTIÉRREZ et al. 2013; SWITZER et al. 2013; SATO et al. 2017)
Australien	<i>B. clarridgeiae</i> , <i>B. henselae</i> , <i>B. koehlerae</i>	37 %	5,2- 35 %	35 %	(BRANLEY et al. 1996; BARRS et al. 2010; DYBING et al. 2016)
Nord Amerika	<i>B. clarridgeiae</i> , <i>B. henselae</i> , <i>B. koehlerae</i>	10- 85,2 %	17- 62,5 %	32,8 %	(JAMESON et al. 1995; BANETH et al. 1996; LURIA et al. 2004; EBERHARDT et al. 2006; DUBEY et al. 2009; LAPPIN et al. 2009; FLEISCHMAN et al. 2015; TOMAS et al. 2015; JINKS et al. 2016)
Süd Amerika	<i>B. clarridgeiae</i> , <i>B. henselae</i> , <i>B. koehlerae</i>	5,6-75 %	4,5-97 %	8,2- 45,5 %	(Diniz, Pedro Paulo Vissotto de Paiva et al. 2007; FERRÉS et al. 2005; LEVY et al. 2008; BRAGA et al. 2012; CICUTTIN et al. 2014; BAI et al. 2015; FONTALVO et al. 2017; MÜLLER et al. 2017; DRUMMOND et al. 2018)

Tabelle 12: Klinisch-epidemiologische Studien zu *Bartonella* spp. in Hunden weltweit, zusammengefasst nach A. Álvarez-Fernández et al. 2018

KONTINENT	NACHGEWIESENE <i>BARTONELLA</i> SPP.	ANTEIL POSITIVER TIERE			QUELLEN/JAHR
		SEROLOGIE	PCR	KULTUR	
Afrika	<i>B. clarridgeiae</i> , <i>B. elizabethae</i> , <i>B. henselae</i> , <i>B. rochalimae</i> , <i>B. vinsonii</i> subsp. <i>berkhoffii</i>	19,5- 47,4 %	0,85- 37,1 %	-	(KELLY et al. 2004; HENN et al. 2006; GUNDI et al. 2004b; KERNIF et al. 2010; TRATARIS et al. 2012; CLARKE et al. 2014; WILLIAMS et al. 2014; AZZAG et al. 2015; PROBOSTE et al. 2015)
Asien	<i>B. clarridgeiae</i> , <i>B. elizabethae</i> , <i>B. grahamii</i> , <i>B. quintana</i> , <i>B. taylorii</i> , <i>B. vinsonii</i> subsp. <i>arupensis</i> , <i>B. vinsonii</i> subsp. <i>berkhoffii</i> , <i>Cand. B. merieuxii</i>	5,1- 47,4 %	0,3- 37,1 %	0,3- 37,1 %	(BANETH et al. 1998; SUKSAWAT et al. 2001; GUNDI et al. 2004b; INOUE et al. 2009b; KIM et al. 2009; BAI et al. 2010; CELEBI et al. 2010; CHOMEL et al. 2012; BILLETTER et al. 2012; BRENNER et al. 2013; HAN et al. 2015; SUH et al. 2017)
Australien	-	-	-	-	(SHAPIRO et al. 2017)
Nord Amerika	<i>B. bovis</i> , <i>B. clarridgeiae</i> , <i>B. henselae</i> , <i>B. koehlerae</i> , <i>B. vinsonii</i> subsp. <i>berkhoffii</i> , <i>B. volans</i>	20-49 %	1,7-9,2 %	52,5 %	(HONADEL et al. 2001; SOLANO-GALLEGO et al. 2004; HENN et al. 2007; DINIZ et al. 2010; PÉREZ et al. 2011; LASHNITS et al. 2018)

KONTINENT	NACHGEWIESENE <i>BARTONELLA</i> SPP.	ANTEIL POSITIVER TIERE			QUELLEN/JAHR
		SEROLOGIE	PCR	KULTUR	
Süd Amerika	<i>B. clarridgeiae</i> , <i>B. elizabethae</i> , <i>B. henselae</i> , <i>B. rochalimae</i> , <i>B. vinsonii</i> subsp. <i>berkhoffii</i>	1,5-62 %	0,77- 13,6 %	1 %	(DINIZ et al. 2007a; DINIZ et al. 2007b; LEVY et al. 2008; BRENNER et al. 2013; DINIZ et al. 2013; CICUTTIN et al. 2014; FONTALVO et al. 2017; MÜLLER et al. 2018)

IX. Danksagung

Abschließend möchte ich mich in diesem Kapitel bei allen bedanken, die mir bei der Anfertigung meiner Dissertationsschrift unterstützend zur Seite standen.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Martin Pfeffer für die Bereitstellung des Themas und die fachliche Unterstützung. Seine ansteckende Neugier und seine enthusiastische, herzliche Art haben mich Tag für Tag motiviert. Überdies möchte ich mich bei ihm für die schnellen und umfassenden Antworten auf Fragestellungen und die zügigen, wegweisenden und konstruktiven Korrekturen der Manuskripte bedanken.

Ein großes Dankeschön gilt außerdem Dr. Anna Obiegala für ihre geduldige Betreuung. Die überaus schnellen und detaillierten Korrekturen der Manuskripte und die zügigen Antworten auf meine Fragen weiß ich sehr zu schätzen. Außerdem möchte ich mich bei den Mitarbeitern des Instituts für Tierhygiene und Öffentliches Veterinärwesen für die herzliche Aufnahme und die kollegiale Zusammenarbeit bedanken. In diesem Zusammenhang möchte ich an Dr. Stephanie Speck, Johanna Fürst, Lisa Eisenlöffel, Yauhen Karliuk, Dana Rüster, Nadja Leinecker, Evelin Brumme und Mario Reinhardt ein besonderes Dankeschön für die hervorragende technische und organisatorische Unterstützung richten.

Mein Dank gilt auch Dr. Kristof Baert vom Research Institute for Nature and Forest aus Belgien für die Bereitstellung der Ratten, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Ich möchte mich außerdem bei Dörte Kaufmann und Elisa Heuser bedanken, die durch molekulare Geschlechts- und Speziesanalyse geholfen haben, unseren Datensatz zu vervollständigen. Des Weiteren richte ich meinen Dank an Dr. Christian Imholt für die Hilfe bei der Erstellung der statistischen Analyse.

Den Coautoren Prof. Dr. Martin Pfeffer, Dr. Nina Król, Dr. Christian Imholt, Dr. Kristof Baert, Prof. Dr. Rainer G. Ulrich und Dr. Anna Obiegala möchte ich im besonderen Maße für die angenehme Zusammenarbeit und die konstruktiven Korrekturen bei der Erstellung der Publikation danken.

Last but not least möchte ich meinen Eltern, meinen Freunden und meinem Partner für die verständnisvolle und unermüdliche Unterstützung in allen Phasen der Entstehung dieser Dissertation danken.