

Katarzyna Guz*, Włodzimierz Doroszkiewicz

Zakład Mikrobiologii, Instytut Genetyki i Mikrobiologii, Uniwersytet Wrocławski
ul. Przybyszewskiego 63/77, 50-148 Wrocław, tel. 71-375 62 78, tel./fax 71- 325 21 51

Wpłynęło w maju 2008 r.

1. Wprowadzenie. 2. Historia badań. 3. Przynależność systematyczna *Bartonella* sp. 4. Charakterystyka pałeczek z rodzaju *Bartonella*. 5. Cykl rozwojowy i chorobotwórczość pałeczek *Bartonella* sp. 6. Epidemiologia bartonelloz. 7. Bartonellozy jako choroby wektorowe i odzwierzęce (zoonozy). 8. Bartonellozy u ludzi. 9. Podsumowanie

Biology, ecology and pathogenicity of rods of the *Bartonella* genus

Abstract: The investigation of *Bartonella* rods began in the second half of the XX century. During the last 15 years several new species of bacteria belonging to the genus *Bartonella* have been discovered and all the infections caused by these microorganisms have been rated as „emerging and re-emerging diseases”. At present, over 20 species of the genus *Bartonella* are known. Recently, fourteen of them have been associated with an increasing spectrum of clinical syndromes in humans including bacillary angiomatosis, peliosis hepatis, bacteremia, endocarditis, myocarditis, neuritidis, chronic lymphadenopathy, and cat scratch disease. Bartonellosis is widespread while the Carrion’s disease appears only in endemic regions of South America. Some of *Bartonella* species can also cause veterinary problems. They are responsible for illnesses of domestic animals. Mammals, particularly rodents, are the natural reservoirs of *Bartonella* spp. They often cause an intraerythrocytic asymptomatic bacteremia in the host. Bartonellosis are vector-borne diseases that are transmitted by blood-sucking arthropods such as: fleas, lice or ticks. A recent research has proved that these bacteria can be transmitted directly as a zoonosis by cats’ or rats’ scratches or bites. *Bartonella* sp. are fastidious, aerobic, pleomorphic gramnegative rods, which grow slowly in the enriched culture medium. Diagnosis of *Bartonella* sp. infections is a rapidly expanding field. Useful methods in the identification of *Bartonella* species comprise the techniques employed in microbiology, histology, genetics and serology. The most universal method to identify *Bartonella* infection is still serology testing. At present, the investigations of *Bartonellaceae* family are carried out in many research centres. It is evident that the growing knowledge about the biology and ecology of these microorganisms is reflected in the constant improvement of the methods of diagnosis, treatment and prevention.

1. Introduction. 2. History of investigation. 3. Taxonomy of *Bartonella* sp. 4. Characteristics of rods of the *Bartonella* genus. 5. Life cycle and pathogenicity of *Bartonella* rods. 6. Epidemiology of bartonellosis. 7. Bartonellosis as a vector-borne and zoonotic diseases. 8. Bartonellosis in humans. 9. Conclusion

Słowa kluczowe: *Bartonella* spp., bartonellozy, biologia i ekologia, metody diagnostyczne

Key words: *Bartonella* spp., bartonellosis, biology and ecology, diagnostic methods

1. Wprowadzenie

Jeszcze do niedawna rodzina *Bartonellaceae* była reprezentowana przez niewielką liczbę bakterii. Początkowo nikt nie brał pod uwagę, że te drobnoustroje mogą wywoływać choroby u ludzi czy też u zwierząt. Prawdopodobnie jedną z podstawowych przyczyn był brak swoistych metod wykrywania i identyfikacji atypowych pałeczek *Bartonella* sp. Obecnie wiadomo, że bakterie te mogą być przyczyną przewlekłych zakażeń u ludzi, przebiegających często bezobjawowo. Schorzenia, którym towarzyszyła niezdiagnozowana gorączka najczęściej występowały w okresie I i II wojny światowej. Przypuszcza się, że większość chorób w okresie wojennym mogło mieć charakter zakażeń bakteryjnych, które nieleczone właściwie prowadziły do poważnych komplikacji zdrowotnych, a nawet śmierci człowieka. Należy także wspomnieć, że obok aspiryny lekiem z wyboru w czasie II wojny była penicylina, która *de facto* nie działa na atypowe patogeny [1, 40].

Gorączki o nieznannej etiologii pojawiały się również w okresie powojennym i dopóki nie nastąpił rozwój technik diagnostycznych pozostawały one niewyjaśnione. Dopiero pod koniec XX wieku dzięki badaniom serologicznym i molekularnym możliwe było odkrycie różnych czynników etiologicznych odpowiedzialnych za cykliczne i przewlekłe gorączki, wśród których znalazły się bakterie z rodzaju *Bartonella*. Pałeczki te są obecnie wykrywane niemalże w każdym materiale biologicznym – prawdopodobnie gdyż posiadają duże zdolności przetrwania w środowisku tj. poza głównym żywicielem. Początkowo uważano je za niepatogenne dla ludzi i zwierząt i traktowano jako bakterie saprofityczne. Z czasem jednak poznano ich ekologię i mechanizmy patogenności, które wskazują jednoznacznie na ich chorobotwórczy charakter. Wszystkie zakażenia wywołane przez te atypowe drobnoustroje uznawane są za zagrażające zdrowiu człowieka i zaliczane do tzw. „emerging and reemerging diseases”. Z dotychczas opisanych 24 gatunków *Bartonella*, ok. 14 związanych jest z zachorowaniami u ludzi, szczególnie u osób z obniżoną odpornością [25, 46]. Stanowią

* Autor korespondencyjny: selene@microb.uni.wroc.pl

one również poważny problem zdrowotny w przypadku zwierząt hodowlanych (gospodarczych) i domowych np.: psów, kotów, królików i bydła. Pałeczki *Bartonella* sp. powszechnie występują w przyrodzie, a gryzonie i inne dzikie zwierzęta, głównie zwierzęta płowa są ich naturalnymi rezerwuarami. Naturalni żywicieli, w których często przebieg bartonelozy jest asymptotyczny i chroniczny, stanowią także źródło bezpośredniej transmisji bartoneli na podatne organizmy. Najczęściej u ludzi do zakażenia tymi atypowymi patogenami dochodzi w wyniku częstego kontaktu z chorym zwierzęciem, wskutek poślinienia, pogryzienia lub podrapania [7, 27]. Bartonelozy są także uważane za choroby wektorowe, w których szczególną rolę odgrywają stawonogi krwiopijne takie jak pchły, wszy i kleszcze.

2. Historia badań

Pierwszą opisaną infekcją wywołaną przez bakterię z rodzaju *Bartonella* była gorączka okopowa (Trench fever), zwana również gorączką wołyńską lub gorączką pięciodniową. Występowała ona powszechnie u żołnierzy walczących w okopach podczas I i II wojny światowej. Oszacowano, że choroba ta dotknęła ponad milion ludzi, zarówno żołnierzy jak i cywilów [35]. Cechował ją charakterystyczny przebieg w postaci cyklicznego wzrostu temperatury ciała, występującego przeważnie co piąty dzień choroby i towarzyszącą utratą świadomości oraz ostrym bólem kończyn, zwłaszcza goleni [33, 35]. Gorączki o nieznanym etiologii występowały stale przede wszystkim na terenach endemicznych z obniżonym standardem życiowym i opieki medycznej, głównie na obszarze Rosji. Szybko jednak przybrały one charakter epidemiczny szerząc się na niemalże całą zachodnią część kontynentu europejskiego podczas I i II wojny światowej [33, 36]. Pierwsze wzmianki o przewlekłych gorączkach o nieznanym etiologii pochodzą już z okresu średniowiecza [33]. Jednak duże zainteresowanie tą chorobą pojawiło się w okresie masowych zachorowań żołnierzy podczas I wojny światowej [33]. W roku 1916 McNeer i wsp. wykazali, że czynnik odpowiedzialny za gorączkę znajduje się we krwi pacjentów, a wesz ludzka może mieć szczególnie udział w przenoszeniu tego czynnika [36]. Dowodem na to miał być wyraźny spadek zachorowań na bartonelozy i riketsjozy po wprowadzeniu powszechnego programu odwszawiania na terenach epidemicznych. Mimo, że gorączka okopowa zwykle kojarzona była ściśle z wojną, występowała ona również w okresie międzywojennym i po II wojnie światowej [35]. Po pierwszej wojnie światowej zachorowania na gorączkę okopową były powszechnie notowane w Hiszpanii, Szwecji, Ukrainie, Gruzji i Rosji [33]. W 1936 roku Mosing opisał przypadki chorób u pacjentów z identycznymi objawami jak przy gorączce pięciodniowej. Po

1939 roku chorobę o podobnych syndromach zaobserwowano również w Algierii, Egipcie, Addis Abeba w Etiopii (Afryka). W późniejszych latach chorobę tę odnotowywano także w innych regionach świata tj. Azji, głównie w Chinach i Japonii oraz w Ameryce Środkowej (Meksyku) [33]. W tym samym okresie podejmowano liczne próby izolacji i hodowli czynników będących sprawcami gorączek okopowych, ale dopiero w 1961 roku Vinsonowi i Fullero wi po raz pierwszy powiodło się wyodrębnić i namnożyć czynnik tej choroby [35]. Po wprowadzeniu do organizmów ochotników zawiesiny hodowlanej zaobserwowali oni wystąpienie objawów przypominających gorączkę okopową [35]. Zainteresowanie tymi atypowymi mikroorganizmami szczególnie wzrosło w połowie lat 80., kiedy to w 1983 roku Stoler opisał nowy syndrom u ludzi chorych na AIDS [45]. Nowo odkryta jednostka chorobowa z licznymi zmianami skórными, przypominająca mięsaka Kaposiego, przyjęła nazwę naczyńniakowatości bakteryjnej – bacillary angiomatosis (BA). W preparatach histologicznych ze zmian skórnych po zastosowaniu barwienia Warthin-Starry obserwowano liczne drobnoustroje. W kilka lat później, w roku 1990 Relman, po zastosowaniu metod PCR, wykazał udział bakterii *Rochalimaea quintana* w naczyńniakowatości. Nowo odkryty drobnoustroj otrzymał wówczas nazwę BA-TF – czynnika powodującego naczyńniakowatość bakteryjną (bacillary angiomatosis-tissue factor). Później bakterie te wykrywano również w wycinkach tkankowych z wątroby u pacjentów z plamicą wątrobową – peliosis hepatitis (PH), we krwi u ludzi z asymptotyczną bakterie mią oraz w innych tkankach i narządach tj. skóra, śródbłonek naczyń krwionośnych, śledziona, kości, nerki i płuca [30]. Metody izolacji i hodowli pałeczek *Bartonella* sp. na sztucznych podłożach bakteriologicznych opisał Kohler i wsp. [30]. Po wysiewie materiału pochodzącego z fragmentów skórnych od pacjenta z BA na agarze krwawym wyhodowano bakterie, które nazwano *Rochalimaea henselae*. Przy okazji, badacze ci potwierdzili udział dwóch pałeczek *R. henselae* i *R. quintana* w patogenie naczyńniakowatości bakteryjnej. *R. quintana*, aktualnie zwana *Bartonella quintana*, jest również związana z innymi schorzeniami tj: endocarditis (zapalenie wsierdza), pericarditis (zapalenie nasierdza), chorobami zakrzepowo-zatorowymi, zapaleniem spojówek, bakterie mią, przewlekłą limfadenopatią i schorzeniami neurologicznymi [19, 40]. Choroby te diagnozowane są najczęściej u osób z grupy ryzyka, głównie z obniżoną odpornością, przewlekłymi chorobami (nowotwory, cukrzyca, alkoholizm), obniżonym standardem sanitarnym i życiowym (ludzie bezdomni i biedni) [35]. Podobnie *R. henselae*, zwana obecnie *Bartonella henselae* odpowiedzialna jest za liczne schorzenia, w tym chorobę kociego pazura – Cat scratch disease (CSD).

Tabela I

Systematyczna przynależność bakterii *Bartonella* spp.

Takson	Klasyfikacja do 1995 roku			Klasyfikacja po 1995 roku
Rząd	<i>Rickettsiales</i>			<i>Rhizobiales</i>
Rodzina	<i>Rickettsiaceae</i>	<i>Bartonellaceae</i>		<i>Bartonellaceae</i>
Rodzaj	<i>Rochalimaea</i>	<i>Grahamella</i>	<i>Bartonella</i>	<i>Bartonella</i>
Gatunki	<i>R. quintana</i> <i>R. vinsonii</i> <i>R. henselae</i> <i>R. elizabethae</i>	<i>G. talpae</i> <i>G. peromysci</i>	<i>B. bacilliformis</i>	<i>B. quintana</i> , <i>B. capreoli</i> , <i>B. schoenburchensis</i> , <i>B. vinsonii</i> subsp. <i>vinsonii</i> , <i>B. vinsonii</i> subsp. <i>berkhoffii</i> , <i>B. vinsonii</i> subsp. <i>arupensis</i> , <i>B. washoensis</i> , <i>B. alsatica</i> , <i>B. henselae</i> , <i>B. bovis</i> , <i>B. koehlerae</i> , <i>B. doshiae</i> , <i>B. grahamii</i> , <i>B. elizabethae</i> , <i>B. clarridgeiae</i> , <i>B. talpae</i> , <i>B. peromysci</i> , <i>B. birtlesii</i> , <i>B. tribocorum</i> , <i>B. taylorii</i> , <i>B. chomelii</i> , <i>B. rochalimae</i> , <i>B. weissi</i> , <i>B. bacilliformis</i> , <i>B. rattimassiliensis</i> , <i>B. phoceensis</i>

3. Przynależność systematyczna pałeczek *Bartonella* sp.

W wydaniu Beregey's Manual of Systematic Bacteriology z roku 1984, rząd *Rickettsiales* został podzielony na 3 rodziny: *Rickettsiaceae*, *Bartonellaceae* i *Anaplasmataceae*. Rodzina *Rickettsiaceae* zawierała trzy rodzaje *Rickettsia*, *Coxiella* i *Rochalimaea*, do którego należały tylko dwa gatunki: *R. quintana* i *R. vinsonii*. Bakteria *Bartonella bacilliformis* była jedynym gatunkiem rodzaju *Bartonella*, który wraz z rodzajem *Grahamella* tworzył rodzinę *Bartonellaceae* [48]. Taki podział budził jednak kontrowersje, gdyż bakterie z rodzaju *Rochalimaea*, choć morfologicznie bardzo przypominają riketsje, wykazują odmienne właściwości fenotypowe i genetyczne. Bartonele, w odróżnieniu od ścisłych pasożytów wewnątrzkomórkowych, mogą rosnać w warunkach sztucznych na podłożach bezkomórkowych. Ponadto w gatunkach należących do rodzaju *Rickettsia*, określanych jako prawdziwe riketsje, zawartość guaniny i cytozyny (G+C) w genomie wynosi od 28,5 mol% do 33,3 mol%, podczas gdy u bakterii *Rochalimaea* sp. i z rodziny *Bartonellaceae* ten procent jest nieco wyższy i wynosi od 39,0 mol% do 41,0 mol% [11]. Reklasyfikacja w obrębie riketsji nastąpiła po wprowadzenie metod biologii molekularnej w badaniach taksonomicznych bakterii. Nowe narzędzia badawcze pozwoliły na zidentyfikowanie nowych gatunków bartoneli i zmodyfikowanie systematyki riketsji. W 1992 roku, rodzaj *Rochalimaea* powiększył się o dwa kolejne, nowe gatunki *R. henselae* i *R. elizabethae*. Za pomocą hybrydyzacji DNA-DNA określono wysokie pokrewieństwo *Rochalimaea* z gatunkami *Bartonella* sp. [11]. Brenner i wsp. w roku 1993 wysunęli propozycję taksonomicznego połączenia tych dwóch rodzajów pałeczek. Badacze ci w badaniach porównawczych genotypu, fenotypu i filogenezy wykazali istotne różnice pomiędzy pałeczkami z rodzaju *Bartonella/Rochalimaea*, a innymi bakteriami z rzędu *Rickettsiales*. Zaproponowano również przeniesienie rodzaju *Bartonella* z rzędu *Rickettsiales* do

rzędu *Rhizobiales*. W nowej systematyce rodzaj *Bartonella* zawierał, oprócz *B. bacilliformis*, dodatkowo cztery gatunki wcześniej przynależące do rodzaju *Rochalimaea* tj.: *B. quintana*, *B. vinsonii*, *B. henselae* i *B. elizabethae*. Od połowy lat 90 izolowano i opisano kolejne nowe gatunki m.in.: *Bartonella vinsonii* subsp. *berkhoffii* (izolowany z psa), *Bartonella clarridgeiae*, *Bartonella koehlerae* i *Bartonella weissii* (z kota), *Bartonella tribocorum* (z gryzoni), *Bartonella alsatica* (z królika, *Oryctolagus caniculus*), *Bartonella vinsonii* subsp. *arupensis* (z bydła) czy *Bartonella washoensis* (od człowieka) [9]. W roku 1995 Birtles i wsp. w oparciu o analizę filogenetyczną stwierdzili wysokie pokrewieństwo gatunków z rodzaju *Grahamella* z pałeczkami *Bartonella* sp. i zaproponowali włączenie tych gatunków do rodzaju *Bartonella* [6]. Rodzaj *Bartonella* powiększył się o gatunki *B. talpae*, *B. peromysci*, *B. grahamii*, *B. taylorii* i *B. doshiae* (Tab. I). Trzy ostatnie gatunki były izolowane od zwierząt dzikich,

Tabela II
Geny proponowane w detekcji grup pałeczek *Bartonella* sp. [26]

Grupa	Gatunek	Geny
A	<i>B. bacilliformis</i>	16S rRNA, <i>ITS</i> , <i>gltA</i>
B	<i>B. clarridgeiae</i>	<i>ITS</i> , <i>groEL</i>
C	<i>B. henselae</i> <i>B. quintana</i> <i>B. koehlerae</i>	<i>groEL</i> , <i>gltA</i>
D	<i>Bartonella</i> sp. R-PHY1, <i>Bartonella</i> sp. SH8200GA, <i>Bartonella</i> sp. OP6399GA, <i>Bartonella</i> sp. RR11755TX	<i>gltA</i>
E	<i>B. vinsonii</i> subsp. <i>vinsonii</i> <i>B. vinsonii</i> subsp. <i>berkhoffii</i>	<i>ITS</i> , <i>groEL</i> , <i>gltA</i>
F	<i>B. elizabethae</i> <i>B. grahamii</i> <i>B. tribocorum</i> <i>Bartonella</i> sp. C5RAT <i>Bartonella</i> sp. MM5136CA	16S rRNA, <i>ITS</i> , <i>groEL</i> , <i>gltA</i>
nie-sklasyfikowane	<i>B. doshiae</i> <i>B. taylorii</i> <i>B. alsatica</i>	brak danych

głównie ssaków [6]. W roku 2001 Houpijian i wsp. opracowali drzewo filogenetyczne dla *Bartonella* sp. w oparciu o analizę czterech genów tj. 16S rRNA, sekwencję międzygenową 16S/23S (*ITS*) oraz genów kodujących syntetazę cytrynianową (*gltA*) i białko szoku termicznego o masie 60 kDA (*groEL*) [26]. W otrzymanym dendrogramie wyróżniono 6 grup o istotnym znaczeniu ewolucyjnym. Do grupy pierwszej (A) zaklasyfikowano *B. bacilliformis*, do drugiej (B) *B. clarridgeiae*, do trzeciej (C) trzy gatunki *B. henselae*, *B. quintana* i *B. koehlerae*. W grupie D znalazło się 9 gatunków *Bartonella* sp. związanych z gryzoniami rodzimymi dla obu Ameryk. Natomiast pozostałe gatunki wprowadzono do grupy E: *B. vinsonii* subsp. *vinsonii* i *B. vinsonii* subsp. *berkhoffii* oraz do grupy F: *B. elizabethae*, *B. grahamii*, *B. tribocorum*

i siedem odmian związanych z gryzoniami Starego Świata (Europy, Azji i Afryki) (Tab. II) [26]. Obecnie bakterie z rodzaju *Bartonella* zalicza się do α -podgromady *Proteobacteria* i są genetycznie spokrewnione z takimi gatunkami jak *Brucella abortus*, *Agrobacterium tumefaciens* oraz z bakteriami z rodzaju *Rhizobium*. Podobieństwo pomiędzy *Bartonella* sp. i *A. tumefaciens* wynika m.in. z mechanizmów patogenności. *Bartonella* sp. podobnie jak *Agrobacterium tumefaciens* wnikają do komórek żywiciela i indukują proliferację komórek oraz przyczyniają się do rozrost tkanek żywiciela (hipertrofii) [47]. Aktualnie znane są 24 gatunki bartonelli, wśród których 14 ściśle związanych jest z zakażeniami u ludzi (Tab. III). Wśród nich znalazły się gatunki żywicielsko powiązane z kotami (*B. henselae*, *B. clarridgeiae*, *B. koehlerae*), psami

Tabela III

Występowanie gatunków z rodzaju *Bartonella* oraz ich wektory i rezerwuary [27, 40, 46]

Gatunek	Występowanie	Rezerwuar/żywiciel przypadkowy	Wektor
<i>B. clarridgeiae</i> *	cały świat	kot/człowiek	pchła kocia (<i>Ctenocephalides felis</i>)
<i>B. henselae</i> *	cały świat	kot, mysz zaroślowa (<i>Apodemus sylvaticus</i>)/człowiek	pchła kocia
<i>B. quintana</i> *	cały świat	człowiek	ludzka wesz odzieżowa (<i>Pedicular humanis</i>)
<i>B. vinsonii</i> subsp. <i>berkhoffii</i> *	cały świat	pies, kojot, jenot/człowiek	kleszcz <i>Ixodes</i> sp., pchła (prawdopodobnie)
<i>B. vinsonii</i> subsp. <i>arupensis</i> *		myszak (<i>Peromyscus leucopus</i>)	kleszcz jelenia (<i>Ixodes scapularis</i>)
<i>B. elizabethae</i> *	Europa	szczur wędrowny (<i>Rattus norvegicus</i>)/człowiek	pchła szczurza (<i>Xenopsylla cheopis</i>)
<i>B. tribocorum</i>	Europa	szczur wędrowny	pchła szczurza
<i>B. alsatica</i> *	Francja	królik/człowiek (prawdopodobnie)	nieznany
<i>B. birtlesii</i> *, <i>B. rattimassiliensis</i> *, <i>B. phoceensis</i> *	Francja	szczur wędrowny	pchła szczurza
<i>B. washoensis</i> *		wiewiórka ziemna (<i>Spermophilus beecheyi</i>)/człowiek	<i>Ctenophthalmus nobilis</i>
<i>B. doshiae</i>	Europa, gł. Wielka Brytania	normik bury (<i>Microtus agrestis</i>)	<i>Ctenophthalmus nobilis</i>
<i>B. taylorii</i> *	Europa, gł. Wielka Brytania	mysz (<i>Apodemus</i> sp.)	<i>Ctenophthalmus nobilis</i>
<i>B. grahamii</i> *	Europa, gł. Wielka Brytania	normica ruda (<i>Clethrionomys glareolus</i>) mysz leśna (<i>Apodemus flavicollis</i>) szczur (<i>Rattus</i> sp.), mysz domowa (<i>Mus musculus</i>)/człowiek	pchła szczurza (<i>Ctenophthalmus nobilis</i>)
<i>B. talpae</i>	Wielka Brytania	kret (<i>Talpa europea</i>)	nieznany
<i>B. weissii</i>	Francja, Stany Zjednoczone	jeleniowate, bydło/kot	
<i>B. peromysci</i>	Stany Zjednoczone	myszak	
<i>B. koehlerae</i> *	Kalifornia (USA)	kot/człowiek	pchła kocia?
<i>B. vinsonii</i> subsp. <i>vinsonii</i>	Kanada	normica (<i>Clethrionomys</i> sp.)	roztocza (<i>Trombicula mironi</i>)
<i>B. bacilliformis</i> *	Peru, Ekwador, Kolumbia, Boliwia, Chile i Gwatemala	człowiek	muszka piaskowa (<i>Lutzomyia</i> sp.)

Objaśnienia: * – wykazano związek z chorobotwórczością u człowieka

(*B. vinsonii* subsp. *berkhoffii*) oraz gryzoniami zasiedlającymi tereny zurbanizowane (*B. elizabethae*, *B. wushoensis*, *B. taylori*, *B. grahamii*, *B. rattimassiliensis*, *B. phoceensis*, *B. birtlesii*).

4. Charakterystyka pałeczek z rodzaju *Bartonella*

Bakterie z rodzaju *Bartonella* to tlenowe, Gram-ujemne pałeczki przeważnie o długości od 1.0 μm do 1.7 μm i szerokości 0.3 μm – 0.5 μm . Często komórki te mogą być lekko wygięte lub pleomorficzne w postaci ziarniakopałeczek, rzadziej ziarniaków [46]. Liczne gatunki *Bartonella* sp. wykazują hemotropię i pasożytują wewnątrz erytrocytów ssaków, w tym człowieka. *Bartonella* sp. są jednak fakultatywnymi wewnątrzkomórkowymi patogenami i wykazują zdolność do wzrostu zarówno w przestrzeniach międzykomórkowych jak i wewnątrzkomórkowych, głównie w śródbłonku naczyń krwionośnych i krwinkach czerwonych [46]. Prawie wszystkie drobnoustroje z rodzaju *Bartonella* sp. są nieurzęsione, z wyjątkiem szczepów *B. bacilliformis*, *B. clarridgeiae*, *B. chomelii* i *B. capreoli*. Antygeny rzęskowe u *B. bacilliformis*, podobnie jak u innych urzęsionych pałeczek *Bartonella* sp., wykazują właściwości adhezyjne i dodatkowo umożliwiają penetrację bakterii do wnętrza erytrocytów [42]. W tym przypadku rzęski są prawdopodobnie ważnymi strukturami powierzchniowymi odpowiedzialnymi za czynny i swoisty mechanizm wnikania bakterii do komórek żywiciela. Kolejnymi powszechnie występującymi strukturami zewnątrzkomórkowymi u wszystkich znanych pałeczek bartoneli są pille. Struktury fimbrialne, a także fimbriopodobne (BFP, bundle-forming pili) u tych pałeczek zlokalizowane są przeważnie na jednym biegunie komórki i uczestniczą m.in. w autoagregacji i adhezji bakterii do komórek żywiciela. Uznaje się je za jedno z istotnych czynników wirulencji u *Bartonella* sp., które są odpowiedzialne za wczesne etapy patogenezы [12, 42]. Najnowsze doniesienia wskazują, że za adhezję i kolonizację tych bakterii odpowiadają głównie białkowe adhezyny zlokalizowane na powierzchni ściany komórkowej Gram-ujemnych pałeczek. Rolę adhezyn pełnią bakteryjne białka wiążące macierz zewnątrzkomórkową (ECM – binding proteins, extracellular matrix-binding proteins), w tym niektóre białka OMP (outer membrane proteins), które uczestniczą w swoistej interakcji z receptorami na powierzchni komórek żywicielskich i internalizacji bakterii w procesie fagocytozy [16]. Wszystkie gatunki z rodzaju *Bartonella* charakteryzuje wolny metabolizm i brak zdolności do wytwarzania katalazy, ureazy, oksydazy oraz reduktazy azotanowej. *Bartonella* sp. są pałeczkami niefermentującymi, niezdolnymi do rozkładu glukozy.

Do wzrostu pałeczki te bezwzględnie wymagają bursztynianu i/lub pirogronianu, jako jedyne źródło energii i szkieletu węglowego oraz organicznego azotu w postaci glutaminy lub glutaminianu [20, 40, 47]. Powyższe cechy fenotypowe i właściwości wzrostowe pałeczek *Bartonella* sp. mogą być wykorzystane w diagnostyce bartoneli [20]. Wszystkie gatunki *Bartonella* rosną najlepiej na świeżych podłożach wzbogaconych, w środowisku wilgotnym i wzbogaconym o 5–10% CO_2 , w temperaturze 35°C, z wyjątkiem *B. bacilliformis* (25–28°C) [27]. Generalnie *Bartonella* sp. charakteryzuje się wolnym wzrostem w bezkomórkowych podłożach – średnio 12–14 dni, w przypadku *B. bacilliformis* nawet do 45 dni. Dlatego podczas trwania inkubacji zalecane jest stosowanie komory zapewniającej wysoką wilgotność sięgającą nawet 80%. Najlepszy wzrost tych pałeczek jest obserwowany po dodaniu do podłoża wzbogaconego bydlęcej surowicy krwi (FBS) lub krwi końskiej, króliczej lub baraniej oraz heminy [30]. Optymalne stężenie heminy dla podtrzymania wzrostu bartoneli wynosi od 50 $\mu\text{g/ml}$ do 250 $\mu\text{g/ml}$, przy wyższym stężeniu (500 $\mu\text{g/ml}$) hemina może działać hamująco [43]. Przy izolowaniu *Bartonella* sp. początkowo wyrastają kolonie drobne, białe, szorstkie, suche, lekko wyniesione, z zagłębieniem w środku i wrastające w podłoże mikrobiologiczne. Kolejne pasażowanie skraca czas wzrostu bakterii do 3–5 dni, a kolonie są gładkie, błyszczące, okrągłe, półprzezroczyste i nieadherujące do podłoża hodowlanego [27]. Bardzo dobry wzrost gatunków z rodzaju *Bartonella* uzyskuje się również stosując inne wzbogacone podłoża takie jak agar czekoladowy, krwawy agarze z wyciągiem sercowym (BHIAK), agar tryptozowo-sojowy (TSA), selektywny agar krwawy dla *Brucella* sp. (BBA) lub zmodyfikowane podłoże z dodatkiem ekstraktu owadziego, *Bartonella* Alpha-Proteobacteria Growth Medium (BAPGM) [2, 13, 43].

Rozmiar genomu poszczególnych gatunków *Bartonella* sp. mieści się w przedziale od $1,6 \times 10^6$ pz do 2×10^6 pz [48]. Dotychczas nie stwierdzono obecności plazmidów, chociaż niektóre gatunki jak *B. bacilliformis* i *B. henselae* mogą posiadać w genomie bakteriofagi [2, 35].

Budowa ściany komórkowej *Bartonella* sp. przypomina organizację strukturalną i funkcjonalną osłony zewnętrznej większości pałeczek gram-ujemnych, zwłaszcza riketsji z grupy durów plamistych oraz gorączek plamistych [35]. W obrębie błony zewnętrznej *Bartonella* sp. znajdują się liczne białkowe antygeny powierzchniowe odpowiedzialne za adhezję i ochronę przed fagocytozą komórek żernych oraz bakteriofagocytą – działaniem białek układu dopełniacza surowicy krwi [42]. W szczepach *B. henselae* zidentyfikowano liczne białka wiążące ECM (extracellular matrix), głównie fibronektynę (Fn), kolagen (Cn) typu IX i X oraz

lamininę [16]. Zasadniczo silne oddziaływania pomiędzy *B. henselae* a komórką endotelialną zachodzą w obecności białek wiążących fibronektynę (FnBPs, fibronectin binding proteins). W szczepach tych opisano trzy główne takie białka określane jako Pap31, Omp43 i Omp89. Białka te należą do białek zewnętrznej błony komórkowej i są najważniejszymi czynnikami wirulencji *B. henselae*. Umożliwiają one adhezję i inwazję do różnych typów komórek zawierających domeny wiążące heparynę oraz kolagen w fibronektynie [16]. Podobny mechanizm wirulencji wykazują również inne chorobotwórcze mikroorganizmy takie jak *Treponema pallidum*, *Mycobacterium* sp., *Staphylococcus aureus* czy *Listeria monocytogenes* [16]. W szczepach *B. quintana* również stwierdzono występowanie wielofunkcyjnych białek OMP, wśród nich białek Vmps odpowiedzialnych za autoagregację bakterii i wiązanie się z kolagenem [49]. Istnieje także uzasadnione przekonanie wśród badaczy, że zmienność antygenowa, jako konsekwencja poziomu ekspresji genów kodujących białka OMP, w szczepach *Bartonella* sp. może mieć istotne znaczenie w procesach adhezji, kolonizacji i inwazji bakterii do komórek żywiciela [1, 16]. Natomiast w pałeczkach *B. bacilliformis* wykryto specyficzne białko OMP o masie cząsteczkowej 67 kDa, które uczestniczy we wczesnych etapach internalizacji bakterii do erytrocytów. Białko to jest główną adhezyną i jednocześnie powoduje deformację błon erytrocytarnych [12, 42]. Knobloch analizując błonę zewnętrzną *B. bacilliformis* scharakteryzował 14 białek o masie cząst. od 11.2 kDa do 160 kDa, z których aż 12 reagowało z surowicą od pacjentów z chorobą Carriona [28, 29]. Niektóre z tych białek swoiście reaguje z antygenami powierzchniowymi na erytrocytach, głównie spektrynami a/b i glikoforynami A/B. Natomiast białko o masie 75 kDa wiąże się głównie z komórkami epitelialnymi i wykazuje wysoką homologię strukturalną do białka regulującego cykle komórkowe, FtsZ [12]. Jednym z najlepiej poznanych białek w szczepach *Bartonella* sp. jest białko Bb65, które posiada wysoką homologię w sekwencji aminokwasowej z białkami szoku termicznego GroEL. Jednocześnie jest ono uznane za główny antygen powierzchniowy u *Bartonella* sp. [28]. Ponadto u *B. henselae* opisano dodatkowe immunogenne białko, które strukturalnie przypomina białko szoku termicznego – HtrA odpowiedzialne za procesy oksydatywne w czasie odczynu zapalnego w żywicielu [2].

5. Cykl rozwojowy i chorobotwórczość pałeczek *Bartonella* sp.

Gatunki z rodziny *Bartonellaceae* mają charakterystyczny cykl rozwojowy, w którym to uczestniczą żywiele i mniej lub bardziej swoiste wektory odpo-

wiedzialne za transmisję tych bakterii między żywicielami [26, 32]. Zazwyczaj w naturalnych żywicielach bakterie te wywołują chroniczną, często bezobjawową bakteremię z etapem pasożytowania wewnątrz erytrocytów. Ponadto występuje swoisty związek pomiędzy naturalnym żywicielem, wektorem, a gatunkiem bakterii z rodzaju *Bartonella*. Wektory determinują zasięg możliwych naturalnych bądź przypadkowych żywicieli oraz rozmieszczenie geograficzne pałeczek *Bartonella* sp. [26, 27]. Pałeczki z rodzaju *Bartonella*, z wyjątkiem *B. bacilliformis*, wykazują unikalną strategię przetrwania w żywicielu opartą na przystosowaniu do niehemolitycznej wewnątrzkomórkowej kolonizacji erytrocytów. Ta zdolność pozwala na wydajne przeniesienie bakterii przez krwiopijne wektory oraz na uniknięcie reakcji immunologicznej w makroorganizmie.

W cyklu rozwojowym bartoneli w żywicielu obserwuje się kilka faz [42]. Po wprowadzeniu bakterii *Bartonella* sp. do organizmu żywiciela, bakterie kolonizują i wnikają do tkanek nabłonkowych, w których się namnażają. Szczególną uwagę zwraca wyraźny tropizm tkankowy pałeczek z rodzaju *Bartonella*, zwłaszcza do komórek śródbłonna naczyń krwionośnych. Prawdopodobnie stanowią one pierwotną niszę bytowania dla tych mikroorganizmów, choć niewykluczone, że rolę tę mogą pełnić również inne typy tkanek. Opisano dwa możliwe mechanizmy wnikania bakterii *Bartonella* sp. do śródbłonna poprzez endocytozę lub alternatywnie w drodze reorganizacji aktywności w cytoszkieletu komórki żywiciela za pośrednictwem bliżej nieokreślonych receptorów [1, 12]. W powstałych w ten sposób fagosomach bakterie namnażają się, a następnie wnikają do cytoplazmy. W cyklu replikacyjnym bakterii towarzyszy jednoczesne wydzielanie do otoczenia czynników wzrostu, które pobudzają zakażone komórki do proliferacji [1, 12]. Wskutek hipertrofii tkanek powstają guzkowate struktury, często łudząco przypominające zmiany nowotworowe. Po okresie ok. 3–4 dni następuje bezpośrednie uwalnianie bakterii do krwi. Faza bakteriemii rozpoczyna się w 4–5 dniu od infekcji, w czasie której uwolnione bakterie przylegają do powierzchni błony cytoplazmatycznej erytrocytów [41, 42]. Sam mechanizm wnikania pałeczek *Bartonella* sp. do wnętrza krwinek czerwonych nie jest jeszcze znany, ale przypuszcza się, że w tym procesie uczestniczą białka OMP lub inne powierzchniowe antygeny bakteryjne takie jak rzęski oraz pille. Po wniknięciu do wnętrza erytrocytów następuje natychmiastowa wewnątrzkomórkowa replikacja bakterii. Obserwacje preparatów krwi przy pomocy TEM wykazały, że replikujące się bakterie znajdują się w charakterystycznych wakuolach otoczonych błoną erytrocytarną [42]. Podziały bakterii stają się wolniejsze po kilku dniach osiągając tzw. fazę plateau z 8 komórkami bakteryjnymi w erytrocycie. Zatrzymanie podziałów bakterii jest prawdopodobnie

jednym z mechanizmów przetrwania bartoneli w żywych krwinkach czerwonych. Zaprzymanie podziałów może również wynikać z wyczerpania się składników odżywczych lub z obecności czynników ograniczających wzrost bakterii wewnątrz erytrocytu [42]. Niezależnie od tego pałeczki *Bartonella* sp. mogą w ten sposób przebywać wewnątrz erytrocytów nawet przez kilka tygodni. Ponadto faza wewnątrzkomórkowa zwiększa szansę bakterii na pobranie i przeniesienie ich przez krwiopijnego stawonoga na nowego żywiciela. Ta unikalna strategia patogenności z pewnością przyczyni się do epidemiologicznego sukcesu *Bartonella* sp. w ich naturalnych żywicielach [41, 42]. Wyjątek stanowi *Bartonella bacilliformis*, która jako jedyny gatunek ma zdolność do hemolizy krwi. W odróżnieniu od pozostałych gatunków bakteria ta wytwarza lipofilne białko o masie cząsteczkowej 67 kDa zwane deforminą o aktywności hemolitycznej. Białko to powoduje deformację błony erytrocytarnej i lizę krwinek czerwonych wskutek utworzenia w błonach por i kanałów [12, 50]. Cykl życiowy *Bartonella* sp. związany z ich patogennością jest jednak wciąż niekompletny i wymaga dalszych obserwacji. Nie jasne jest również pojęcie pierwotnej niszy. Ponadto nie do końca są znane mechanizmy, które by pozwalały wnikać bakteriom do krwinek czerwonych oraz kontrolować wzrost i rozwój bakterii w zainfekowanych erytrocytach.

6. Epidemiologia bartoneloz

Geograficzne rozmieszczenie gatunków *Bartonella* jest bardzo zróżnicowane (Tab. III), z dużym ich zagęszczeniem w strefach klimatu ciepłego i gorącego. Niektóre szczepy występują niemalże na całym świecie, inne zaś ograniczają się do ściśle określonych obszarów geograficznych [2, 35]. Gatunki *B. henselae* i *B. quintana* są gatunkami kosmopolitycznymi i występują na całym świecie, co wiąże się z szerokim rozpowszechnieniem ich żywicieli (ludzie, koty) i wektorów (wszy odzieżowe, pchły) [26, 27, 32].

Kolejne gatunki takie jak *B. clarridgeiae*, *B. elizabethae*, *B. weissii* i *B. vinsonii* subsp. *berkhoffii* spotykane są w Europie i Stanach Zjednoczonych. Natomiast szczepy *B. vinsonii* subsp. *vinsonii* i *B. koehlerae* stwierdzono wyłącznie w Ameryce Północnej i Południowej, a *B. grahamii*, *B. taylorii*, *B. doshiae*, *B. tribocorum*, *B. birtlesii* i *B. alsatica* tylko w Europie [26, 27].

Gatunek *B. bacilliformis* występuje jedynie na endemicznych obszarach Ameryki Południowej, głównie w Andach (Peru, Kolumbia i Ekwador) [26, 27]. Dystrybucja tych gatunków w przyrodzie niewątpliwie związana jest z rozmieszczeniem ich żywicieli i/lub wektorów odpowiedzialnych za transmisję bartoneloz.

Muszka piaskowa, *Lutzomyia verrucarum* jest jedynym wektorem dla *B. bacilliformis* i występuje tylko w ściśle określonych obszarach Ameryki Południowej, gdzie występują odpowiednie dla jej rozwoju warunki klimatyczne [27].

Wszystkie pałeczki *Bartonella* sp. wymagają żywicieli (ssaków), w których wywołują bezobjawową bakteriemię. Na podstawie analizy sekwencji genów 16SrRNA, 16S/23S wewnątrzgenowych regionów ITS, *gltA* i *groEL* w różnych szczepach bakterii z rodzaju *Bartonella* wykazano, że tworzą one filogenetycznie powiązane grupy [26]. Każdy gatunek bakterii w obrębie danej grupy posiada swoistego żywiciela. Ta bliska korelacja pomiędzy bakteriami, a ich ssaczymi rezerwuarami potwierdza hipotezę, że są to związki gatunkowo-swoiste [9, 26]. Człowiek jest naturalnym rezerwuarem dla dwóch gatunków: *B. bacilliformis* i *B. quintana*, ale również może być przypadkowym żywicielem dla innych gatunków *Bartonella* sp. żywicielsko związanych z kotami (*B. henselae*, *B. clarridgeiae*), psami (*B. vinsonii* subsp. *berkhoffii*) i drobnymi gryzoniami (*B. grahamii*, *B. elizabethae*, *B. vinsonii* subsp. *arupensis*) [9, 26].

Zakażenie wywołwane przez te bakterie u człowieka mogą przebiegać w dwóch postaciach klinicznych przewlekłej lub ostrej, w zależności od statusu odpornościowego człowieka. U osób immunokompetentnych infekcja ta przebiega przeważnie miejscowo i asymptomatycznie [27]. Przykładem może być choroba kociego pazura (CSD) wywołwana przez pałeczki *B. henselae*, która u ludzi zdrowych występuje w postaci lokalnej limfadenopatii [9]. W tych przypadkach bakteriemia jest notowana bardzo rzadko. U osób z obniżoną odpornością, bartonelozy przebiegają w postaci bakteriemii, schorzeń systemowych z uszkodzeniem naczyń krwionośnych w naczyniakowości (BA) lub wątroby w plamicy wątrobowej (PH) [5, 27]. Głównym rezerwuarem dla *B. henselae* są przede wszystkim koty zarówno dziczące jak i domowe [3]. Obecnie wiadomo, że koty również mogą być zakażone innymi gatunkami *Bartonella* sp., takimi jak *B. clarridgeiae*, *B. koehlerae* i *B. weissii* [9]. Bezobjawowe przewlekłe bakteriemie u kotów notuje się na całym świecie. Pałeczki *B. henselae* stwierdza się w krwiobiegu, zwłaszcza w erytrocytach, gdzie mogą pozostać przez kilka miesięcy, a nawet do roku czasu [9]. Przypuszczalnym mechanizmem wzajemnej infekcji kotów i transmisji pałeczek *Bartonella* sp. są ugryzienia przez zainfekowane pchły kocie (*C. felis*) lub wtarcie odchodów pcheł w uszkodzoną skórę lub błonę śluzową [9]. Obecnie opisano dwa główne serotypy/genotypy *B. henselae*: Houston i Marseille, przy czym pierwszy typ powszechnie występuje w USA, a drugi w Europie. Notowane są przypadki koinfekcji obu typów *B. henselae* u kotów, niezależnie od szerokości geograficznej [4].

Tabela IV

Chorobotwórczość *Bartonella* sp. u ludzi i drogi przenoszenia bartoneloz [25, 40, 46]

Choroba	Dystrybucja	Czynnik etiologiczny	Droga przenoszenia
Gorączka okopowa (trench fever)	cały świat	<i>B. quintana</i>	człowiek–człowiek poprzez wektor wesz odzieżową (<i>P. humanus</i>)
Choroba Carriona	tereny endemiczne (Góry Andy)	<i>B. bacilliformis</i>	człowiek–człowiek poprzez wektor <i>L. verrucarum</i>
Choroba kociego pazura (Cat scratch disease, CSD)	cały świat	<i>B. henselae</i> , <i>B. clarridgeiae</i> , <i>B. quintana</i> <i>B. elizabethae</i>	bezpośrednio kot–człowiek lub poprzez wektor – pchłę kocią (<i>C. felis</i>) bezpośrednio szczur–człowiek (rzadko)
Plamica wątrobowa (peliosis hepatitis, PH)	cały świat	<i>B. henselae</i> <i>B. quintana</i>	kot–człowiek (pośrednio lub bezpośrednio) człowiek–człowiek poprzez wektor wesz odzieżową
Naczyniakowatość bakteryjna (bacillary angiomatosis, BA)	cały świat	<i>B. quintana</i> <i>B. henselae</i>	człowiek–człowiek (wektor <i>P. humanus</i>) kot–człowiek (pośrednio lub bezpośrednio)
Zapalenie wsierdza (endocarditis)	cały świat	<i>B. quintana</i> , <i>B. henselae</i> Rzadko <i>B. koehlerae</i> , <i>B. elizabethae</i> <i>B. vinsonii</i> subsp. <i>arupensis</i> , <i>B. vinsonii</i> subsp. <i>berkhoffii</i> , <i>B. taylorii</i> , <i>B. washoensis</i> <i>B. rattimarssiliensis</i>	człowiek–człowiek poprzez wektor wesz odzieżową kot–człowiek, pies–człowiek lub gryznie–człowiek poprzez wektory pchły i kleszcze
Bakteriemia z gorączką	cały świat	<i>B. quintana</i> , <i>B. henselae</i> <i>B. vinsonii</i> subsp. <i>arupensis</i> , <i>B. grahamii</i>	człowiek–człowiek poprzez wektor wesz odzieżową (<i>P. humanus</i>) kot–człowiek (pośrednio lub bezpośrednio) gryznie–człowiek (pośrednio i bezpośrednio)

Kolejnym gatunkiem kosmopolitycznie występującym u kotów jest *B. clarridgeiae*, który często uczestniczy w koinfekcjach wraz z *B. henselae* [25]. Pałeczkę tę najczęściej wykrywa i izoluje się we Francji, Holandii i na Filipinach (30–36%) oraz w południowo-wschodniej części Stanów Zjednoczonych, Japonii i na Tajwanie (<10%) [9]. Nie stwierdzono występowania *B. clarridgeiae* w innych państwach Europy, Australii i północnej Afryce [15]. Natomiast szczepy *B. koehlerae* były dotychczas izolowane sporadycznie z kotów w Kalifornii, Izraelu i we Francji [9, 15].

Rezerwuarem i źródłem transmisji bartoneloz mogą być także inne kotowate [37, 51]. Szczepy *B. henselae* izolowano m.in. z krwi gepardów (*Acinonyx jubatus*), panter (*Puma concolor coryi*) i kugarów, *B. henselae* odmiana Humboldt zaś z krwi górskich lwów w Kalifornii [51]. Bakteria *B. vinsonii* subsp. *berkhoffii* po raz pierwszy została wyizolowana z psa domowego. Pałeczka ta podobnie jak inne gatunki *B. clarridgeiae* i *B. washoensis* odpowiadają za rozwój zapalenia wsierdza u psowatych (psy domowe i dziczące) [10]. Prewalencja *B. vinsonii* subsp. *berkhoffii* u psów jest różna i waha się w szerokich granicach od <5% w krajach Europy do 65% w Sudanie [17]. Badania seroepidemiologiczne wykazały, że czynnikiem zwiększającym ryzyko zakażenia psów *B. vinsonii* jest ich narażenie na ugryzienie przez zainfekowane kleszcze [10]. Często gatunek ten towarzyszy *B. henselae* powodując koinfekcje zarówno u psów jak i u ludzi [13].

Znaczną część żywicieli dla atypowych pałeczek *Bartonella* sp. stanowią małe gryznie tj. kret, nornica, mysz, nornik, myszak, wiewiórka i szczur oraz zwierzyzna płowa (Tab. IV). Częstość występowania *Bartonella* sp. w różnych żywicielach jest stosunkowo wysoka. W badaniach epidemiologicznych w Wielkiej Brytanii oszacowano występowanie przewlekłej i asymptomaticznej bakteriemi na 15% u jelenia szlachetnego (*Cervus elaphus*), 90% u mulaka (*Odocoileus hemionus*) i około 50% u bydła domowego (*Bos taurus*) [9]. Analiza częściowych sekwencji genu syntetazy cytrynianowej, *gltA*, u bakterii wyizolowanych z tych zwierząt wykazała, że są one blisko spokrewnione z *Bartonella weissii* [8].

7. Bartonelozy jako choroby wektorowe i odzwierzęce (zoonozy)

Większość chorób wywoływanych przez bakterie z rodziny *Bartonellaceae* u ludzi i zwierząt jest przenoszona przez stawonogi, głównie owady krwiopijne: pchły, wszy, muszki, a także pajęczaki (roztocza i kleszcze) (Tab. III). Pierwszym odkrytym jeszcze przed I wojną światową wektorem bartoneloz była ludzka wesz odzieżowa. Uznano ją za najważniejszy biologiczny wektor przenoszenia gorączki okopowej między ludźmi [32]. Obecnie gorączka okopowa pojawia się sporadycznie na terenach endemicznych lub

w środowiskach o niskim standardzie życiowym i poziomie higieniczno-sanitarnym. Z tego względu zakażenia *B. quintana* są stale notowane na całym świecie, niezależnie od poziomu rozwoju gospodarczego państwa [27]. Rolę w transmisji bartoneloz u ludzi odgrywają także pchły, głównie pchła kocia (*Ctenocephalides felis*) będąca wektorem dla *B. henselae*. Ostatnio dowiedziano, że pchły mogą być nośnikami nawet kilku gatunków bartoneli. Przykładem może być pchła pasożytująca na gryzoniach (*Ctenophthalmus nobiles*), która jest wektorem dla co najmniej dwóch gatunków *Bartonella*: *B. grahamii* i *B. taylorii* oraz pchła kocia dla *B. henselae* i *B. clarridgeiae* [21]. Inne gatunki pcheł takie jak pchły szczurze (*Xenopsylla cheopis*) i psie (*Ctenocephalides canis*) odrywają istotną rolę w przenoszeniu *Bartonella* sp., zwłaszcza wśród zwierząt. Nie ma pełnych dowodów na ich bezpośredni udział w zakażeniach u ludzi [7]. Brak jest również danych dotyczących częstości zakażenia bartonelami pcheł psich i ich roli jako wektorów w transmisji bartoneloz wśród psowatych. O przenoszenie *B. vinsonii* subsp. *berkhoffii* wywołującej zapalenie wsierdza u psów podejrzewa się przede wszystkim kleszcze, a nie pchły [7]. Mechanizm wnikania bartoneli do żywiciela za pośrednictwem wektora jest wciąż niejasny. W dotychczasowych badaniach epidemiologicznych udowodniono, że najczęściej do zakażenia pałeczkami *Bartonella* sp. u zwierząt, a niekiedy u ludzi, dochodzi w trakcie wtarcia w uszkodzoną skórę lub błonę śluzową (spojówkę oka) odchodów zainfekowanych bartonelami pcheł lub kleszczy [23]. Rzadko są to zakażenia spowodowane pogryzieniem czy ukłuciem przez zainfekowany wektor [9]. Możliwa jest również bezpośrednia transmisja pałeczek bartoneli wśród ssaków.

Przyjmuje się, że najczęściej rozpoznawaną postacią bartonelozy u ludzi na całym świecie jest choroba kociego pazura (CSD) [14, 46]. Mogą ją wywoływać liczne gatunki *Bartonella* sp. (*B. clarridgeiae*, *B. quintana* czy *B. elizabethae*), ale najczęstszym czynnikiem etiologicznym jest *B. henselae* [14, 31, 46]. Z danych epidemiologicznych wynika, że bakteria ta z dużą częstością jest przenoszona bezpośrednio z kota na inny organizm (kota, człowieka lub innego ssaka) wskutek pogryzienia, pokąsania, podrapania lub poślinienia [2, 9, 18]. Badania wykazały, że w Polsce zakażonych jest ponad 80% kotów, natomiast w innych krajach Europy Zachodniej wartości te są znacznie niższe (Holandia – 22%, Dania – 27%) [7, 46]. Mimo, że CSD może występować u ludzi w każdym wieku, to większość przypadków infekcji obserwuje się u pacjentów poniżej 18 roku życia [18]. Przypuszczalnym czynnikiem zwiększającym ryzyko choroby kociego pazura w tej grupie wiekowej jest częstszy i bliższy kontakt człowieka z zakażonymi kotami.

8. Bartonelozy u ludzi

Bakterie z rodzaju *Bartonella* mogą być przyczyną wiele schorzeń i powikłań u ludzi, takich jak: gorączka okopowa, choroba Carriona, choroba kociego pazura, płamica wątrobowa, naczyniakowatość bakteryjna, przewlekłe zapalenie węzłów chłonnych, zapalenie wsierdza i mięśnia sercowego czy bakteriemia z gorączką (Tab. IV) [15, 19, 24, 38, 46]. Przebieg infekcji bartonelozowych u ludzi zależy od sposobu i miejsca wnikania bakterii oraz od stanu odporności żywiciela. Częstym powikłaniem bartoneloz u ludzi jest zapalenie wsierdza (endocarditis). Schorzenie to może być powodowane przez różne gatunki bartoneli, głównie *B. quintana*, *B. henselae*, *B. elizabethae*, *B. vinsonii* subsp. *berkhoffii* i *B. vinsonii* subsp. *arupensis* [27]. Śmiertelność w przypadku zakażeń tymi bakteriami jest niska, ale wzrasta u osób z obniżoną odpornością (np. AIDS, hipogammaglobulinemia), u pacjentów z chorobami przewlekłymi (nowotwory, cukrzyca, niewydolność narządowa, choroba alkoholowa, neuropatie) i z chorobami naczynio-sercowymi oraz u osób poddawanych immunosupresji [2, 5].

Choroba Carriona jest endemiczną bartonelozą ludzi wywoływaną przez *B. bacilliformis*. Do zakażenia *B. bacilliformis* dochodzi w wyniku wprowadzenia tych bakterii przez muszkę piaskową *Lutzomyia verrucarum* do organizmu człowieka [39]. Pałeczki *B. bacilliformis* w pierwszej kolejności lokalizują się w komórkach śródbłonki naczyń włosowatych. W nich bakterie inicjują podziały komórek żywiciela w wyniku, czego dochodzi do rozrostu tkanki naczyniowej. Etap ten często przebiega bezobjawowo [12, 34]. Dopiero w momencie wniknięcia *B. bacilliformis* do wnętrza erytrocytów pojawiają się silne reakcje zapalne w organizmie. Część zainfekowanych krwinek czerwonych jest pochłaniana przez makrofagi i histocyty, a pozostałe ulegają hemolizie w łożysku naczyniowym. Z powodu masowego rozpadu erytrocytów we krwi obwodowej rozwija się ciężka anemia hemolityczna kończąca się nawet śmiercią organizmu. Jest to tzw. ostra faza choroby Carriona, zwana potocznie gorączką Oroy'a. W większości przypadków gorączce Oroy'a towarzyszą oportunistyczne zakażenia jelitowe, zwłaszcza wywoływane przez pałeczki z rodzaju *Salmonella*. Nieleczona ostra choroba Carriona z wtórnymi zakażeniami niemalże w 100% prowadzi do śmierci żywiciela [34]. Natomiast przetrwałe zakażenie przechodzi w chroniczną często symptomatyczną postać bakteriemii. Faza przewlekła choroby Carriona jest w dalszym ciągu wysoce zakaźna i może trwać nawet ponad 15 miesięcy [27]. W chronicznym stadium tej choroby u ludzi pojawia się najpierw wysypka skórna, a następnie szpecące zmiany skórne tzw. brodawki peruwiańskie. Zmiany te powstają wskutek

hipertrofii zainfekowanych pałeczkami bartoneli tkanek podskórnych. Choroba Carriona pod taką postacią określana jest jako brodawczakowatość peruwiańska – Verruga Perruana [42]. Choroba ta ma jednak ograniczony zasięg geograficzny. Większość przypadków tej choroby występuje na obszarach suchych na wysokościach od 500 metrów do 3000 metrów nad poziomem morza, głównie w Andach peruwiańskich pomiędzy południowo-zachodnią Kolumbią a środkowym Peru [27].

Człowiek jest jak dotąd jedynym znanym rezerwuarem dla *B. bacilliformis* [34]. Najczęstszą postacią bartonellozy na całym świecie jest choroba kociego pazura (CSD), przebiegająca zwykle pod postacią zapalenia i powiększenia lokalnych węzłów [7]. W miejscu wniknięcia bakterii pojawia się najpierw rumieniowata grudka, a następnie powiększenie i tkliwość okolicznych węzłów chłonnych. Wszystkie te objawy u osób immunokompetentnych, ustępują samoistnie zwykle po kilku tygodniach lub miesiącach [27]. Komplikacje takie jak: wysypka oraz schorzenia systemowe (zapalenie wątroby, śledziona i węzłów chłonnych oraz lityczne uszkodzenie kości) należą do rzadkości i występują u ok. 5% pacjentów, przede wszystkim u dzieci [2].

Do rzadkości nie należy również gorączka okopowa wywołwana przez *B. quintana*. Transmisja tych pałeczek do krwi człowieka następuje najczęściej w wyniku wtrącenia w uszkodzoną skórę odchodów zainfekowanego wektora, wszy odzieżowej (*P. humanus*). Człowiek jest obecnie jedynym dowiedzionym źródłem tej bakterii i stanowi prawdopodobnie jej naturalny rezerwuuar. Mimo, że *B. quintana* jest zwykle obserwowana we krwi pacjentów, infekcja może trwać przez bardzo długi czas bezobjawowo od 3 do 6 miesięcy, a nawet dłużej. Taka przewlekła bakteriemia przyczynia się do rozprzestrzeniania się bakterii w populacji ludzkiej w środowiskach o niskim standardzie socjalno-ekonomicznym i sanitarnym, głównie wśród ludzi bezdomnych [32, 35, 36, 44]. W infekcji pierwotnej *B. quintana* notuje się objawy przypominające typową infekcję wirusową tj. gorączkę, mięśniobóle, bóle stawów, silne bóle głowy, złe samopoczucie itp. Objawy te zwykle ustępują samoistnie, bez leczenia. W niektórych przypadkach mogą one powracać cyklicznie. Taka przedłużająca się bakteriemia *B. quintana* może mieć jednak wpływ na rozwój naczyńakowatości bakteryjnej (BA) lub zapalenia wsierdza, zwłaszcza u pacjentów z obniżoną odpornością [33]. Generalnie, naczyńakowatość bakteryjna (BA) i płamica wątrobowa (PH) są schorzeniami związanymi z rozrostem tkanek i występują przede wszystkim u pacjentów z obniżoną odpornością, zwłaszcza wśród nosicieli wirusa HIV i chorych na AIDS [38]. Naczyńakowatość bakteryjną wywołują najczęściej dwa

gatunki *B. henselae* i *B. quintana* [27, 46]. Istnieją jednak kliniczne i epidemiologiczne różnice pomiędzy BA wywołaną przez oba te gatunki. Podskórne zmiany chorobowe oraz lityczne uszkodzenia kości są silnie związane z infekcją *B. quintana*, czynnikiem gorączki okopowej [27]. Natomiast płamica wątrobowa jest wywoływana wyłącznie przez *B. henselae* [38].

Rzadko kiedy dochodzi do zakażenia centralnego układu nerwowego (zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenia mózgu), które jest częściej obserwowane u pacjentów z obniżoną odpornością, głównie chorych na AIDS [27].

Leczenie zakażeń *Bartonella* sp. u ludzi zależy od statusu immunologicznego pacjenta, objawów klinicznych i biologii drobnoustroju. U pacjentów immunokompetentnych nie zaleca się chemioterapii, gdyż stosowanie antybiotyków lub chemioterapeutyków nie skraca ani czasu choroby ani nie prowadzi do poprawy stanu zdrowia tych pacjentów [40]. Antybiotykoterapia jest zalecana przede wszystkim u osób z obniżoną odpornością i chorych na przewlekłe schorzenia, w tym zapalenie wsierdza, BA i PH. Skuteczną ochroną przed zakażeniami *Bartonella* sp. są przede wszystkim działania zapobiegawcze i ograniczające drogi szerzenia bartoneloz. Do działań prewencyjnych należą:

- (i) poprawa warunków socjalno-bytowych i higieniczno-sanitarnych ludzi,
- (ii) odwszawianie i kontrola populacji wektorów będących nośnikami *Bartonella* sp. (insekty),
- (iii) monitorowanie liczebności populacji gryzoni, ważnego naturalnego rezerwuaru gatunków *Bartonella*,
- (iv) kontrola sanitarno-higieniczna i weterynaryjna zwierząt domowych zwłaszcza kotów i psów,
- (v) leczenie antybiotykami zakażonych kotów,
- (vi) natychmiastowe oczyszczanie wszelkich zadrapań i ugryzień wodą z mydłem oraz odkażanie antyseptykami,
- (vii) szczepienie zwierząt domowych [40].

Obecnie prowadzone są badania nad szczepionkami dla kotów, które mogłyby ograniczyć rozprzestrzenianie się choroby wśród zwierząt, a tym samym ryzyko zakażenia człowieka. Poważną przeszkodą w tych pracach jest ogromna różnorodność wyizolowanych *Bartonella* sp. nawet o tym samym genotypie. Przeprowadzone przez Yamamoto i wsp. badania wykazały, że odporność na zakażenie wywołane przez *Bartonella* sp. występuje tylko u tych kotów, które zaszczepione zostały homologicznymi gatunkami lub szczepami [51]. Ten brak krzyżowej odporności sugeruje, że każda szczepionka musiałaby zawierać wielorakie epitopy *Bartonella* sp., zważywszy na fakt, że najczęściej u kotów obserwuje się koinfekcję kilkoma gatunkami lub serotypami *Bartonella* sp. [7].

9. Podsumowanie

Wzrost zainteresowania bakteriami z rodzaju *Bartonella* wśród lekarzy i mikrobiologów przypada na drugą połowę XX wieku. Wcześniej uznawane były one za patogeny należące do przeszłości. W ciągu ostatnich 15 lat doszło do odkrycia kilkunastu nowych gatunków, reklasyfikacji rodziny, a wszystkie zakażenia wywołane przez te drobnoustroje uznano za zagrażające zdrowiu człowieka i zaliczono do tzw. chorób wyłaniających i odnawiających się („emerging and re-emerging diseases”). Obecnie znanych jest ok. 24 gatunków *Bartonella* spp. z czego 14 wywołuje zakażenia u ludzi, zwłaszcza z obniżoną odpornością. Część z nich stanowi także problem weterynaryjny, gdyż wywołują one choroby u zwierząt hodowlanych i domowych (psy, koty, bydło, króliki). Naturalnym rezerwuarem bartoneli są ssaki, głównie gryzonie i zwierzyzna płowa. Bartonelozy to przede wszystkim choroby wektorowe, w transmisji których szczególną rolę odgrywają stawonogi krwiopijne tj. muszki, wszy, pchły, kleszcze, rzadko roztocza. Ostatnie dowiedziono, że mogą być one przenoszone również bezpośrednio jako antropozoonoza, poprzez pogryzienie lub zadrapanie przez zakażone zwierzę (kot, szczur). Infekcja w naturalnych rezerwuarach prowadzi do wewnątrzerytrocytarnej bakteriemii i może wiązać się z licznymi klinicznymi objawami, w zależności od statusu immunologicznego żywiciela. Najczęściej u naturalnego żywiciela bartonelozy mają charakter bezobjawowy z chroniczną bakteriemią. W przypadku zakażeń wywołanych przez *Bartonella* sp. stosowanie leczenia antybiotykowego zaleca się jedynie w przypadku osób o obniżonej odporności. Zapobieganie zakażeniom poprzez poprawę warunków bytowych, sanitarno-higienicznych wśród bezdomnych i ubogich, ograniczanie liczebności populacji wektorów, czy profilaktyczne badania zwierząt domowych to wciąż jedyne działania prewencyjne. Obecnie trwają prace nad stworzeniem szczepionki przeciwko *Bartonella henselae* dla kotów, co znacznie zmniejszyłoby zachorowalność wśród tych zwierząt, minimalizując także groźbę zakażenia człowieka. Problem bartonelloz jest wciąż zagadnieniem nowym, w pełni niepoznanym. Metody wykrywania pałeczek *Bartonella* sp. są stale udoskonalane i standaryzowane. W diagnostyce tych bakterii proponuje się klasyczne techniki hodowlane obejmujące izolację i identyfikację bartoneli, pomocnicze techniki histologiczne, a także detekcję genów z użyciem PCR i hybrydyzacji DNA-DNA oraz badania serologiczne. Obecnie na całym świecie prowadzone są liczne badania dotyczące bakterii z rodziny *Bartonellaceae*. Wyraźne widać, że wraz ze wzrostem poziomu wiedzy dotyczącej biologii i ekologii tych bakterii coraz lepiej rozwijają się metody diagnostyki, leczenia i zapobiegania bartonelloz.

Piśmiennictwo

- Anderson B.: The interaction of *Bartonella* with endothelial cells and erythrocytes. *Trends in Microbiol.* **9**, 530–531 (2001)
- Anderson B., Neumann M.: *Bartonella* spp. as emerging human pathogens. *Clin. Microbiol. Rev.* **10**, 203–219 (1997)
- Anderson B., Sims K., Regnery R., Robinson L., Schmidt M.J., Goral S.: Detection of *Rochalimaea henselae* DNA in specimens from cat scratch disease patients by PCR. *J. Clin. Microbiol.* **32**, 942–948 (1994)
- Bergmann A.M., Schellekens J. F., Schouls L.M.: Predominance of two *Bartonella henselae* variants among CSD patients in the Netherlands. *J. Clin. Microbiol.* **34**, 254–260 (1996)
- Bernit E., Veit Y., La Scola B., Tissot-Dupont H., Gation J., Raoult D., Harle J.R.: *Bartonella quintana* and *Mycobacterium tuberculosis* coinfection in an HIV-infected patient with lymphadenitis. *J. Infect.* **46**, 244–246 (2003)
- Birtles R.J., Harrison T.G., Saunders N.A., Molyneux D.H.: Proposals to unify the genera *Grahamella* and *Bartonella*. *Int. J. Syst. Bacteriol.* **45**, 1–8 (1995)
- Boulouis H.J., Chang C., Rickie J.B., Kasten W., Chomel B.B.: Factors associated with the rapid emergence of zoonotic *Bartonella* infections. *Vet. Res.* **36**, 383–410 (2005)
- Breitschwerdt E., Sontakke S., Cannedy A., Hancock S.I., Bradley J.: Infection with *Bartonella weissii* and detection of nanobacterium antigens in a North Carolina beef herd. *J. Clin. Microbiol.* **39**, 879–882 (2001)
- Breitschwerdt E., Kordick D.: *Bartonella* Infection in Animals: carriership, reservoir, potential pathogenicity, and zoonotic potential for human infection. *Clin. Microbiol. Rev.* **13**, 428–438 (2000)
- Breitschwerdt E., Kordick D., Malarkey D.E., Keene B., Hadfield T.L. Endocarditis in a dog due to infection with a novel *Bartonella* subspecies. *J. Clin. Microbiol.* **33**, 154–160 (1995)
- Brenner D.J., O'Connor S.P., Winkler H.H., Steigerwalt A.G.: Proposals to unify the genera *Bartonella* and *Rochalimaea* and to remove the family *Bartonellaceae* from the Order *Rickettsiales*. *Int. J. Syst. Bacteriol.* **43**, 777–786 (1993)
- Buckles E.L., McGinnis Hill E.: Interaction of *Bartonella bacilliformis* with human erythrocyte membrane proteins. *Microb. Pathogen.* **29**, 165–174 (2000)
- Cadenas M.B., Maggi R.G., Diniz P.P.V.P., Breitschwerdt K.T., Sontakke S., Breitschwerdt E.B.: Identification of bacteria from clinical samples using *Bartonella* alpha-Proteobacteria growth medium. *J. Microbiol. Met.* **71**, 147–155 (2007)
- Chmielewski T., Podsiadły E., Tylewska-Wierzbiana S.: Presence of *Bartonella* spp. in various human population. *Pol. J. Microbiol.* **56**, 33–38 (2007)
- Chomel B.B., Boulouis H.J., Breitschwerdt E.: Cat scratch disease and other zoonotic *Bartonella* infections. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **224**, 1270–1279 (2004)
- Dabo S.M., Coner A.W., Saliki J.T., Anderson B.E.: Binding of *Bartonella henselae* to extracellular molecules: Identification of potential adhesions. *Microb. Pathogen.* **41**, 10–20 (2006)
- Davoust B., Drancourt M., Boni M.: Survey of seroprevalence of *Bartonella vinsonii*, *Ehrlichia canis* and *Coxiella burnetii* in dogs in southeast France, French Guyana, Martinique and Sudan. EUWOG-ASR Joint Meeting, France, 1999
- Demers D.M., Bass J.W., Vincent J.M., Person D.A., Noyes D.K., Staeger C.G.: Cat scratch disease in Hawaii: etiology and seroepidemiology. *J. Pediatr.* **127**, 23–26 (1995)

19. Drancourt M., Mainardi J.L., Brouqui P., Vandenesch F., Carta A., Lehnert F., Etienne J., Goldstein F., Acar J., Raoult D.: *Bartonella quintana* endocarditis in three homeless men. *N. Engl. J. Med.* **332**, 419–423 (1995)
20. Drancourt M., Raoult D.: Proposed tests for the routine identification of *Rochalimaea* species. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **12**, 710–713 (1993)
21. Engbaek K., Lawson P.A.: Identification of *Bartonella* species in rodents, shrews and cats in Denmark. *APMIS*, **112**, 336–341 (2004)
22. Etienne J., Ory D., Raoult D., Loire R., Beaune J.: Chlamydial endocarditis: a report on ten cases. *Eur. Heart. J.* **13**, 1422–1426 (1992)
23. Foil L., Andress E., Freeland R.L., Roy A.F.: Experimental infection of domestic cats with *Bartonella henselae* by inoculation of *Ctenocephalides felis* feces. *J. Med. Entomol.* **35**, 625–628 (1998)
24. Fournier P.E., Lelievre H., Eykyn S.J., Mainardi J.L., Marrie T.J., Brunel F.: Epidemiological and clinical features of *Bartonella* endocarditis: a case control study. *J. Med.* **80**, 245–251 (2001)
25. Gundi V.A.K.B., 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.* **42**, 3816–3818 (2004)
26. Houpiqian P., Raoult D.: Molecular phylogeny of the genus *Bartonella*: what is the current knowledge? *FEMS Microbiol. Lett.* **200**, 1–7 (2001)
27. Jacomo V., Kelly P.J., Raoult D.: Natural History of *Bartonella* Infections (an Exception to Koch's Postulate). *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* **9**, 8–18 (2002)
28. Knobloch J., Schreiber M.: Bb65, a major immunoreactive protein of *Bartonella bacilliformis*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **32**, 373–379 (1990)
29. Knobloch J., Białek R., Muller G., Asmus P.: Common surface epitope of *Bartonella bacilliformis* and *Chlamydia psittaci*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **39**, 427–433 (1988)
30. Koehler J.E., Quinn F.D., Berger T.G., LeBoit P.E., Tapero J.W.: Isolation of *Rochalimaea* species from cutaneous and osseous lesions of bacillary angiomatosis. *N. Engl. J. Med.* **327**, 1625–1631 (1992)
31. Kordick D.L., Hilyard E.J., Hadfield T.L., Wilson K.H., Steigerwalt A.G.: *Bartonella clarridgeiae*, a newly recognized zoonotic pathogen causing inoculation papules, fever and lymphadenopathy (CSD). *J. Clin. Microbiol.* **35**, 1813–1818 (1997)
32. Kosoy M.Y., Saito E.K., Green D., Marston E.L., Jones D.C., Childs J.E.: Experimental evidence of host specificity of *Bartonella* infection in rodents. *Comp. Immunol. Microbiol. Inf. Dis.* **23**, 221–238 (2000)
33. Kostrzewski J.: The epidemiology of trench fever. *Bull. Acad. Pol. Sci.* **7**, 233–263 (1949)
34. Maguina C., Garcia P., Gotuzzo E., Spach D.: Bartonellosis (Carrion's disease) in the modern era. *Clin. Infect. Dis.* **33**, 772–779 (2001)
35. Maurin M., Raoult D.: *Bartonella (Rochalimaea) quintana* Infections. *Clin. Microbiol. Rev.* **9**, 273–292 (1996)
36. McNee, J.W., Renshaw A., Brunt E.H.: Trench fever. *Br. Med.* **10**, 225–234 (1916)
37. Molia S., Chomel B.B., Kosten R.W., Leutenegger C.M., Steels B.R., Marker L., Martenson J.S.: Prevalence of *Bartonella* infection in wild African lions (*Panthera leo*) and cheetahs (*Acinomyx jubatus*). *Veter. Microbiol.* **100**, 31–41 (2004)
38. Perkocha L.A., Geaghan S.M., Yen B.T.S., Nishimura S.L., Chan S.P., Honda G., Goldman R.L.: Clinical and pathological features of bacillary peliosis hepatis in association with human immunodeficiency virus infection. *N. Engl. J. Med.* **323**, 1581–1586 (1990)
39. Relman D.A., Loutit J.S., Schmith T.M., Falkow S., Tompkins L.S.: The agent of bacillary angiomatosis. An approach to the identification of uncultured pathogens. *N. Engl. J. Med.* **323**, 1573–1580 (1990)
40. Rolain J.M., Brouqui P., Koehler J.E., Maguina C., Dolan M.J., Raoult D.: Recommendations for treatment of human infections caused by *Bartonella* species. *Antimicrob. Agents Chemother.* **48**, 1921–1933 (2004)
41. Sarbet A., Schulein R., Dehio C.: Bacterial persistence within erythrocytes: a unique pathogenic strategy of *Bartonella* spp. *Int. J. Med. Microbiol.* **29**, 555–560 (2001)
42. Schulein R., Seubert A., Gille C., Lanz C.: Invasion and persistent colonization of erythrocytes: A unique parasitic strategy of the emerging pathogen *Bartonella*. *J. Exp. Med.* **193**, 1077–1086 (2001)
43. Schwartzman W.A., Nesbit C.A., Baron A.J.: Development and evaluation of a blood free medium for determining growth curves and optimizing growth of *Rochalimaea henselae*. *J. Clin. Microbiol.* **31**, 1882–1885 (1993)
44. Spach D.H., Kanter A.S., Dougherty M.J., Larson A.M., Coyle M.B., Brenner D.J., Matar G.M., Welch D.F., Root R.K.: *Bartonella quintana* bacteremia in inner-city patients with chronic alcoholism. *N. Engl. J. Med.* **332**, 424–428 (1995)
45. Stoler M.H., Bonfiglio T.A., Steigbigel R.T., Pereira M.: An atypical subcutaneous infection associated with acquired immunodeficiency syndrome. *Am. J. Clin. Pathol.* **80**, 714–718 (1983)
46. Tylewska-Wierzbanska S.: Bartonelozy – nowe zagrożenie dla zdrowia człowieka. Postępy w medycynie zakażeń. *Nowa Klinika*, **11**, 750–751 (2004)
47. Weisburg W.G., Woese C.R., Dobson M.E., Weiss E.: A common origin of rickettsiae and certain plant pathogens. *Science*, **230**, 556–558 (1985)
48. Weiss E., Moulder J.W.: The Rickettsias and Chlamydias. (w:) Bergey's manual of systematic bacteriology. Williams and Wilkins, Baltimore, USA, 1984, 1, s. 687–688
49. Zhang P., Chomel B.B., Schau M.K. A family of variably expressed outer-membrane proteins (Vomps) mediates adhesion and autoaggregation in *Bartonella quintana*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**, 13630–13635 (2004)
50. Xu Y.H., Lu Z.Y., Ihler G.M.: Purification of deformin, an extracellular protein synthesized by *Bartonella bacilliformis* which causes deformation of erythrocyte membranes. *Biochim. Biophys. Acta*, **1234**, 173–183 (1995)
51. Yamamoto K., Chomel B., Lowenstine L., Phillips L., Blackwell J., Kasten R.: Prevalence of *Bartonella henselae* antibodies in captive wild felids, California. *Epidemiol. Sante Anim.* **11**, 31–32 (1997)