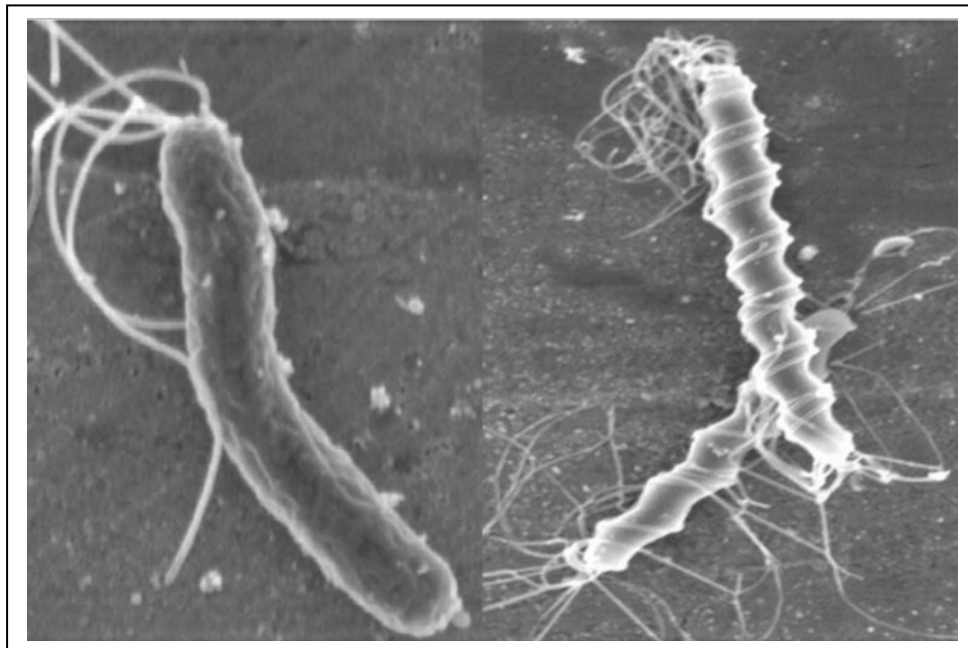




Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

***Helicobacter* species hos katt – patogenes, zoonotisk aspekt och terapi**

Anna Schischke



Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2012: 58

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2012



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

***Helicobacter* species hos katt – patogenes, zoonotisk aspekt och terapi**

Feline *Helicobacter* species –
pathogenesis, zoonotic aspect and therapy

Anna Schischke

Handledare:

Anna Birgersson, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap
Mona Fredriksson, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Examinator:

Mona Fredriksson, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 15 hp

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program: Veterinärprogrammet

Nivå: Grund, G2E

Utgivningsort: SLU Uppsala

Utgivningsår: 2012

Omslagsbild: *Helicobacter pylori* (vänster) och *Helicobacter felis* (höger) (Lucy Thompson, School of Biotechnology & Biomolecular Sciences, University of New South Wales)

Serienamn, delnr: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2012: 58
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

On-line publicering: <http://epsilon.slu.se>

Nyckelord: *Helicobacter* spp., katt, patogenes, zoonos, antibiotikabehandling

Key words: *Helicobacter* spp., feline, pathogenesis, zoonosis, antibiotic-therapy

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning	1
Summary	2
Inledning.....	3
<i>Analysmetoder för detektion av Helicobacter spp.</i>	3
<i>Endoskopi</i>	3
<i>Histopatologi</i>	4
<i>Polymerase Chain Reaction</i>	4
<i>Ureas-test</i>	4
Material och metoder	4
Litteratursammanfattning	5
<i>Patogenes</i>	5
<i>Antibiotikabehandling</i>	6
<i>Zoonosrisk</i>	7
Diskussion	7
Referenslista	8

SAMMANFATTNING

Helicobacter är en gramnegativ, mikroaerofil, ureas-positiv, skruvformad bakterie som hittas i mag-tarmkanalen, saliv och faeces. *Helicobacter pylori* orsakar hos människor gastrointestinala sjukdomar, cancer och försvagning av immunsystemet. År 1988 isolerades den första skruvformade bakterien från katt och 1991 fick den namnet *Helicobacter felis*. De vanligaste arterna hos katt är *Helicobacter felis* och *Helicobacter heilmannii*. Mycket av forskningen idag görs för att fastställa patogenesen och för att undersöka om det finns någon zoonosrisk avseende överföring av *Helicobacter* species från katt till människa eller vice versa. Studier tyder på att smittriskan är liten då människor och katter oftast koloniserar av olika arter eller subtyper. En del studier har gjorts avseende effekten av antibiotikabehandling av katter när *Helicobacter* species har påvisats. Då katterna i de flesta fallen kort efter avslutad antibiotikabehandling återkoloniserats tyder detta på att *Helicobacter* species är en del av normalfloran hos katt och inte någon patogen. Antibiotikabehandling skulle därmed vara onödig och enbart innebära en belastning för det enskilda djuret samt för omgivningen.

SUMMARY

Helicobacter is a gram-negative, microaerophilic, urease-positive, spiral-shaped bacterium found in the stomach, saliva and faeces. In humans *Helicobacter pylori* causes gastrointestinal diseases, cancer and suppression of the immune system. The first spiral-shaped bacterium was isolated from a cat's stomach in 1988 and it later became known as *Helicobacter felis*. The most common species in cats are *Helicobacter felis* and *Helicobacter heilmannii*. Most of the research today is done to determine the pathogenesis and if there is a risk for zoonotic transmission. The fact that humans and cats most often are colonized by different species or subtypes makes the risk seem minimal. Some research has been done concerning the treatment with antibiotics when *Helicobacter* species has been detected in cats, but it seems that most cats are re-colonized with *Helicobacter* species shortly after end of the treatment. This indicates that *Helicobacter* species are part of the normal flora rather than pathogenic organisms. Treatment with antibiotics is thereby unnecessary and most likely a burden for the individual animal and the environment.

INLEDNING

Redan 1881 rapporterade Rappin om en spiralformad bakterie hos våra husdjur (Lecoindre et al., 2000) och 1988 isolerades en spiralformad bakterie för första gången från en katt (Lee et al., 1988). Först klassificerades de skruvformade bakterierna som *Campylobacter* på grund av sin morfologi. Det var först 1989 som det nya genuset *Helicobacter* etablerades och den tidigare *Campylobacter pylori* blev omklassificerad och gavs namnet *Helicobacter pylori* (Goodwin et al., 1989). Därefter klassificerades även andra bakterier om till genuset *Helicobacter*. Det var 1991 som Paster et al. (1991) klassificerade den spiralformade bakterien som Lee et al. (1988) upptäckte, till *Helicobacter felis*. Efter isoleringen av *H. felis* av Lee et al. (1988) följde upptäckterna med *H. bizzozeronii*, *H. salomonis*, *H. baculiformis* och *H. cynogastricus* från katters magsäckar (Baele et al., 2008). Det går inte att skilja på *Helicobacter* species (spp.) i ljusmikroskop, utan man måste använda sig av exempelvis elektronmikroskopi eller PCR och dess 16S rRNA sekvens. *Helicobacter* är en gramnegativ, mikroaerofil, skruvformad bakterie som hittas i slemhinnan i magsäckens sekretionskörtlar och parietalceller (Simpson et al., 2000; Baele et al., 2008). För morfologiska detaljer se Tabell 1. De flesta *Helicobacter*-arterna är ureas-positiva, en egenskap som används för identifiering (McIntosh et al., 2010).

Helicobacter är en bakterie av betydelse för människor. Den orsakar hos människa gastrointestinala sjukdomar, cancer och försvagning av immunsystemet (Ghil et al., 2009). *Helicobacter pylori* är den mest kända arten och den som det har gjorts mest forskning på, särskilt på humansidan. Mycket av forskningen syftar till att komma fram till om våra husdjur kan vara möjliga reservoarer för denna bakterie och om det därmed finns en zoonosrisk.

Syftet med denna litteraturstudie är att ta upp vilka de vanligaste *Helicobacter* species är hos katt, om patogenesen för dessa är känd och om det finns en zoonosrisk. En annan viktig fråga är om antibiotikabehandling är meningsfull.

Tabell 1. Morfologi av olika Helicobacter arter (modifierad från Baele et al., 2008; Smet et al., 2012)

Art	Längd (µm)	Bredd (µm)	Fibriller	Flageller (antal)
<i>H. heilmannii</i>	3,0 – 6,5	0,6 – 0,7	Inga	4 - 10
<i>H. felis</i>	5,0 – 7,5	0,4	Ja	14 - 20
<i>H. pylori</i>	2,5 – 5,0	0,5 – 1,0	Inga	4 – 8
<i>H. baculiformis</i>	10	1	Ja (4 stycken)	11

Analysmetoder för detektion av *Helicobacter*

Det finns olika metoder för att påvisa *Helicobacter*. Nedan följer en kort sammanfattning av några av de vanligaste metoderna samt deras för- och nackdelar.

Endoskopi

För påvisning av *Helicobacter* spp. på levande djur kan man göra en magsäcksendoskopi. Katterna får svälta i 12 timmar före endoskopieringen genomförs (Takemura et al., 2009). Under endoskopin kan inspelningar göras för att få en makroskopisk bild på magslemhinnan, samtidigt som biopsier tas (Neiger et al., 1998). Om döda katter används tas biopsier ut i

samband med obduktionen (Bridgeford et al., 2008). Vanligtvis tas flera biopsier från olika områden i magsäcken både för att få en uppfattning om var i magsäcken som de flesta bakterierna finns lokaliserade och för att biopsierna ska användas till olika analyser för påvisning av *Helicobacter* spp.

Histopatologi

Vid histopatologisk undersökning används Haematoxylin och Eosin (HE) och Warthin-Strarry metoden (Lecoindre et al., 2000). Haematoxylin och Eosin används för att få en uppfattning om eventuella skador på slemhinnan föreligger. Warthin-Starry är en silverfärgning som allmänt används vid färgning av spirocheter (Perkins et al., 1996). Det går inte att skilja på *Helicobacter* spp. i ljusmikroskop. Dessa färgningar har en hög specificitet och sensibilitet, men är osäkra metoder då *Helicobacter* spp. ligger ojämnt fördelade i mucosan och biopsier täcker in endast en mycket liten yta av hela magsäcksslemhinnan (Lecoindre et al., 2000).

Polymerase Chain Reaction

Allt provmaterial kan användas för DNA-extraktion och efterföljande Polymerase Chain Reaction (PCR). Vid PCR använder man sig av ett *Helicobacter* species-specifikt primerpar för att identifiera olika arter som kan finnas i ett prov (Camargo et al., 2011; Priestnall et al., 2004). Neiger et al. (1998) gjorde en jämförelse mellan olika analysmetoder och enligt dem är PCR en känslig och pålitlig metod för att skilja på olika *Helicobacter* species. Nackdelen med denna metod är att man inte kan avgöra om bakterierna är viabla eller inte och eventuell kontamination som kan ge ett felaktigt resultat.

Ureas-test

Egenskapen att *Helicobacter* är ureas-positiva används i ett snabb-ureasanalystest. *Helicobacter* spp. producerar ureas, med undantag från *H. canis*. Ureas hydrolyserar urea som resulterar i ammoniakbildning, vilket i sin tur leder till en höjning av magsäckens pH. Denna höjning av pH-värdet kan mätas med ureastestet (McIntosh et al., 2010). Det utförs genom att material från magsäcken, till exempel en biopsi, läggs i en ureabuljong innehållandes en pH-indikator och inkuberas i 37 grader i 24 timmar. I början är buljongen orange-röd, om färgen inom denna tid slår om till rosa är testet positivt (Hwang et al., 2002; McIntosh et al., 2010; Norris et al., 1999; Shojaee Tabrizi et al., 2010). Nackdelen med detta test är att mindre färgomslag är svåra att upptäcka (McIntosh et al., 2010).

MATERIAL OCH METODER

Databaserna som använts i denna litteraturstudie är Web of Knowledge och PubMed. De första sökningarna gjordes för att få en övergripande uppfattning om ämnet och därefter gjordes sökningen på breda begrepp och utan avgränsningar:

- *Helicobacter* cat* feline*
- *Helicobacter* species AND cat*
- *Helicobacter* AND gastritis AND cat

Dessa sökord gav väldigt många artiklar. Bland dem hittades en del intressanta artiklar som lästes för att få en uppfattning om relevans. Referenserna kontrollerades på artiklar som

ansågs vara relevanta inom ämnet. De flesta artiklar som användes i denna granskning hittades genom referenslistorna. När artiklar från referenslistorna letades upp angavs nyckelord i titeln som till exempel:

- Detection AND prevalence AND Helicobacter.

Träffarna som då gavs kontrollerades både efter den efterfrågade artikeln och andra relevanta artiklar. Om inte den tänkta artikeln hittades begränsades sökningen genom att författarens efternamn angavs.

LITTERATURÖVERSIKT

Hos människor är *H. pylori* den vanligaste och mest kända *Helicobacter*-arten. Det har även upptäckts andra *Helicobacter* spp. hos människor som preliminärt kallades '*Helicobacter heilmannii*'. Vid analys av '*Helicobacter heilmannii*' har två sekvenstyper identifierats. Det ledde vidare till en underklassifiering där '*Helicobacter heilmannii*' subtyp 1 representerar en enda *Helicobacter* art, *H. suis*, och '*Helicobacter heilmannii*' subtyp 2 som representerar en grupp bestående av *H. felis*, *H. bizzozeronii*, *H. salmonis* och '*Candidatus Helicobacter heilmannii*' (Baele et al., 2008). Prevalensen för '*Candidatus H. heilmannii*' sågs variera mellan 20-100 % hos hund och katt (Haesebrouk et al., 2009). Enligt Bridgeford et al. (2008) finns det fler subtyper, varav en är vanlig hos människor och två är vanligare hos katter. Enligt Priestnall et al. (2004) finns det även en *H. heilmannii* subtyp 4 som liksom *H. heilmannii* subtyp 2 är vanligare hos katt och inte har påvisats hos människor. I en flerfasig taxonomisk studie undersöktes tre stammar av *Helicobacter* som visade sig överensstämma med '*Candidatus H. heilmannii*'. Dessa isolat har nu föreslagits få namnet *Helicobacter heilmannii* species novum och är en ny art inom den fylogenetiska släktlinjen. Den kliniska signifikansen hos katter är ännu oklar (Smet et al., 2012).

Patogenes

Patogenesen för infektion med *Helicobacter* spp. hos katt är inte helt kartlagd. Då gastrit är en vanlig gastrointestinal åkomma hos katter och för att *Helicobacter* spp. associeras med kronisk gastrit hos människa, väcktes människans nyfikenhet om *Helicobacter* spp. även orsakar gastrit hos katter (Norris et al., 1999). Det är möjligt att *Helicobacter* spp. endast orsakar gastrit hos vissa individer eller att bara vissa stammar orsakar gastrit. Många katter med högt antal bakterier hade endast en mild gastrit. En studie visade att hos katt associeras *H. heilmannii* infektioner med proliferation av gastriskt epitel och lymfoid hyperplasi (Takemura et al., 2009). Detta tillsammans med studien som Bridgeford et al. (2008) gjorde, stärker hypotesen att en kolonisation med *Helicobacter* spp. hos katt kan bidra till utvecklingen av preneoplastiska lesioner och gastrisk cancer, precis som den gör hos människa. Gastriskt lymfom är en av de vanligaste förekommande maligna tumörerna hos katt och ett signifikant samband med kolonisation av *H. heilmannii* och gastriskt lymfom hos katt har påvisats (Bridgeford et al., 2008).

Alla smittvägar är inte klarlagda, men det är känt att smittan kan överföras vid direktkontakt. Om flera katter lever på samma yta är det vanligare att de är koloniserade med *Helicobacter* spp. än om de lever ensamma i ett hushåll. Då närvaron av *Helicobacter* spp. påvisas i större mängd i faecesprov än i saliv så tyder detta på att under naturliga omständigheter så är en

fekal-oral smittväg mer sannolik än oral-oral smitta bland katter. Katter kräks normalt upp hårbollar, det vill säga att gastro-oral väg också är en möjlig smittväg (Ghil et al., 2009). Camargo et al. (2011) gjorde en studie på infångade vildkatter, från Central- och Sydamerika, av arterna ozelot, puma och dvärgtigerkatt. Studien visade att utomstående faktorer som stress och minskad genetisk mångfald spelade en viktig roll i patogenesen för gastrit. Att katter i fångenskap oftare hade gastrit än katterna i det vilda, visar att stress är en predisponerande faktor för gastrit även hos kattdjuren. Studien visade att även dessa katter ofta var koloniserade med *H. heilmannii*.

Påvisandet av *Helicobacter* hos katt associeras inte med kliniska symtom, makroskopiska eller mikroskopiska fynd och detta tyder på att den ingår i normalflora (Camargo et al., 2011). En annan studie på kliniskt friska katter och sjuka katter gav resultatet att 43,5 % respektive 63,4 % var koloniserade med *Helicobacter* spp. (Ghil et al., 2009). Inget samband kunde dras mellan graden av infektion och klinisk sjukdom (Ghil et al., 2009; Hwang et al., 2001). Enligt Takemura et al. (2009) påträffas *Helicobacter* spp. i högst densitet i corpus och fundus i magsäcken.

Patogenesen för *Helicobacter* spp. är komplicerad då katter kan koloniserars av både flera olika species och flertalet species samtidigt. Det har gjorts studier av patogenesen på försökskatter som inokulerats med *H. felis* och som sedan demonstrerat gastrit och lymfoid follikulär hyperplasi (Simpson et al., 2000a). *Helicobacter pylori* har påvisats hos specifikt-patogenfria katter och bakterien associeras med en allvarligare gastrit än *H. felis* (Neiger et al., 1998). Dessa katter uppvisade inte de kliniska symtomen inappetenz och kräkning som ses vid gastrit hos människor (Simpson et al., 2000). Shojae Tabrizi et al. (2010) gjorde en studie för att undersöka om man via salivprov kunde mäta kolonisationen med *Helicobacter* spp. i magsäcken, för att på så sätt lättare kunna kontrollera kattens status. Resultatet blev att saliven från hemlösa katter inte reflekterade förekomsten av *Helicobacter* spp. i magsäcken. Vissa var positiva för *Helicobacter* spp. i saliven men negativa i biopsierna. Detta kan vara på grund av att magsäcken ännu inte blivit koloniserad. Den bristande kunskapen om *Helicobacter* spp. orsakar sjukdom eller inte sätter veterinären i en svår situation då det blir svårt att ta beslut om påvisandet av bakterien ska leda till behandling av katten eller ignoreras (Simpson et al., 2000).

Antibiotikabehandling

Om behandling med antibiotika bör sättas in hos djur med gastrit är fortfarande oklart. Vid terapeutiska studier hos asymtomatiska hundar och katter visades det att det var svårt att slå ut *Helicobacter* spp. helt. Katter som var naturligt infekterade behandlades antingen med azitromycin, tinidazole, bismuth och ranitidine eller med klaritromycin, metronidazol och omeprazol. Fem av sex katter som hade infektioner med *H. pylori* var efter behandling fortfarande *Helicobacter* positiva (Neiger & Simpson., 2000). Enligt Hwang et al. (2002) borde effektiv behandling sättas in för att slå ut bakterien, då det i deras studie framkom att hög densitet av *Helicobacter* spp. kan relateras till gastrointestinala symtom, men inte heller i denna studie framgick något samband mellan graden av skador i magsäcken och kolonisation med *Helicobacter* spp. Perkins et al. (1996) gjorde en studie på åtta katter, av dessa behandlades sex katter med amoxicillin, metronidazol och omeprazol i 21 dagar, liknande

behandling som sätts in hos människor. De resterande två katterna användes som positiva kontroller. Ingen av katterna visade några gastrointestinala symtom under tiden som studien pågick. Från alla katterna togs biopsier som analyserades med PCR och odlingsprover innan behandlingen påbörjades och samtliga prover var positiva för *H. pylori*. De positiva kontrollerna testade positivt på både odling och PCR vid varje kontroll. Biopsier togs från de behandlade katterna två, fyra och sex veckor efter avslutad behandling (Tabell 2).

Tabell 2. Resultat av trippel-antibiotikabehandling av sex katter (modifierad från Perkins et al., 1996)

Längd efter behandling	Odling	PCR
2 veckor efter behandling	0 positiva	6 positiva
4 veckor efter behandling	0 positiva	4 positiva
6 veckor efter behandling	1 positiv	6 positiva

Zoonosrisk

Mycket av all forskning kring detta ämne utförs för att avgöra den potentiella zoonosrisken för människor, då våra husdjur är bärare av *Helicobacter* spp. Enligt Priestnall et al. (2004) koloniserar katter oftast med *H. heilmannii* subtyp 2 och *H. heilmannii* subtyp 4 och dessa subtyper utgör en låg risk för människor, då det är framför allt *H. heilmannii* subtyp 1 som hittas hos människor med sällan återfinns hos katt. Bridgeford et al. (2008) kom fram till en liknande slutsats, det vill säga att *H. heilmannii* subtyp 2 och *H. heilmannii* subtyp 4 är de vanligaste subtyperna som påträffas hos katt, men studien visade också att *H. heilmannii* subtyp 1 kunde påvisas i högre frekvens hos katt än i tidigare studier. Bridgeford et al. (2008) anser att mer studier bör göras och då med användning av en frisk kontrollgrupp. I en studie publicerad 2012 (Smet et al.) beskrivs hur '*Candidatus H. heilmannii*' kunde isoleras *in vitro* och hur den i en flerfasig taxonomisk studie kunde karaktäriseras. Resultatet blev att '*Candidatus Helicobacter heilmannii*' nu representeras av en ny art i den fylogenetiska släktlinjen som föreslås få namnet *Helicobacter heilmannii* species novum.

DISKUSSION

Enligt studierna är det *H. felis* och *H. heilmannii* som är de vanligast förekommande arterna hos katt (Norris et al., 1999; Shojaee Tabrizi et al., 2010).

Det finns en del olika teorier kring patogenesen. Predisponerande faktorer kan vara stress, om katterna lever tätt inpå varandra och minskad genetisk mångfald (Camargo et al., 2011; Ghil et al., 2009). Smittvägarna är framför allt fekal-oral då det i faeces är högst antal bakterier som påvisas, oral-oral om katterna till exempel dricker ur samma vattenskålar eller gastro-oral på grund av uppkräkt magsäcksinnehåll (Ghil et al., 2009). Bridgeford et al. (2008) och Takemura et al. (2009) kom fram till liknande slutsatser, att kolonisation med *H. heilmannii* orsakar patologisk påverkan på magsäcken men att hög kolonisation endast associerats med mild gastrit. Densiteten av bakterier i magsäcken kan inte alltid kopplas till graden av gastrit, men kan däremot associeras med proliferation av gastriskt epitel, lymfoid hyperplasi, utveckling av preneoplastiska lesioner och gastriskt lymfom. Det har visats att *Helicobacter*

spp. antingen kan ingå i normalfloran, vara probiotisk eller bidra till kompetitiv exklusion från andra patogena bakterier. Spektrat för värd – patogen relationen är förmodligen väldigt brett på grund av att det finns många värdar och många *Helicobacter*-arter. (Norris et al., 1999).

För att sammanfatta och dra en slutsats avseende *Helicobacter* spp. patogenes så verkar *Helicobacter* spp. utgöra en del av kattens normalflora. Den slutsatsen baserar sig på att det inte är någon studie som ingått i denna litteraturöversikt som kunnat visa på något samband mellan förekomst av *Helicobacter* spp. och graden av gastrit. I de fall då gastrit har påvisats hos katter har de inte uppvisat samma symtom som människor. En annan teori är att eventuella rubbningar av bakteriefloran i magsäcken kan göra att *Helicobacter* spp. i vissa fall får fäste och blir patogena. Eftersom patogenesen vid förekomst av *Helicobacter* spp. hos katt delvis fortfarande är okänd, krävs det mer forskning på området och studier där ett större antal katter ingår.

Att patogenesen delvis är okänd gör det är svårt att ta ställning till om behandling bör sättas in eller inte. I studierna som ingick i denna litteraturöversikt användes endast ett fåtal katter, vilket gör resultaten osäkra. Studien som Neiger och Simpson (2000) gjorde visade att endast en av sex katter var fria från *Helicobacter* spp. efter avslutad behandling. I studien med trippel-antibiotikabehandlingen trodde forskarna att behandlingen visade positiva resultat efter fyra veckor då endast fyra av sex katter var helicobacterpositiva på PCR, men efter sex veckor var alla katterna åter positiva på PCR och en katt var även helicobacterpositiv på odling (Perkins et al., 1996). Resultaten från båda studierna tyder på att antibiotikabehandling inte är till någon nytta då katterna kort tid efter avslutad behandling återkoloniserades med *Helicobacter* spp. Detta tillsammans med den ökande antibiotikaresistensen tyder på att behandling inte bör sättas in. Hwang et al. (2002) säger i sin studie att behandling bör sättas in ifall katterna visar allvarliga symtom och har kronisk gastrit. Slutsatsen i den här litteraturstudien är att det inte är försvarbart att sätta in antibiotikabehandling på katter med *Helicobacter* spp. då det belastar miljön och det individuella djuret i onödan.

I denna litteraturöversikt har ingen studie hittats som har bevisat att katter utgör en smittkälla för människor. Det som har framgått är att katter och människor vanligtvis koloniserar av olika *Helicobacter* arter eller subtyper (Bridgeford et al., 2008; Priestnall et al., 2004). Zoonosrisken med avseende på *Helicobacter*-arter som återfinns hos katt är liten, även om en potentiell risk finns. Ett sätt att minska risken för smitta är att vara extra noga med handhygien efter hantering av katter.

REFERENSLISTA

- Baele, M., Decostere, A., Vandamme, P., Van den Bulck, K., Gruntar, I., Mehle, J., Mast, J., Ducatelle, R., Haesebrouck, F. (2008) *Helicobacter baculiformis* sp. nov., isolated from feline stomach mucosa. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology* 58, 357-364
- Bridgeford, E.C., Marini, R.P., Feng, Y., Parry, N.M.A., Rickman, B., Fox, J.G. (2008) Gastric *Helicobacter* species as a cause of feline gastric lymphoma: A viable hypothesis. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 123, 106-113.

- Camargo, P.L. de., Uenaka, S.A., Motta, M.B., Adania, C.H., Yamasaki, L., Alfieri, A.A., Bracarense, A.P.F.R.L. (2011) Gastric *Helicobacter* spp. infection in captive neotropical Brazilian feline. *Brazilian Journal of Microbiology* 42, 290-297.
- Ghil, H-M., Yoo, J-H., Jung, W-S., Chung, T-H., Youn, H-Y., Hwang, C-Y. (2009) Survey of *Helicobacter* infection in domestic and feral cats in Korea. *Journal of Veterinary Science* 10, 67-72.
- Goodwin, C.S., Armstrong, J.A., Chilvers, T., Peters, M., Collins, M.D., Sly, L., McConnell, W., Harper, W.E.S. (1989) Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen. nov. as *Helicobacter pylori* comb. nov. and *Helicobacter mustelae* comb. nov., respectively. *Journal of Systematic Bacteriology* 39, 397-405.
- Haesebrouk, F., Pasmans, F., Flahou, B., Chiers, K., Baele, M., Meyns, T., Decostere, A., Ducatelle, R. (2009) Gastric *Helicobacters* in domestic animals and nonhuman primates and their significance for human health. *Clinical microbiology reviews* 2, 202-223
- Hwang, C-Y., Han, H-R., Youn, H-Y. (2002) Prevalence and clinical characterization of gastric *Helicobacter* species infection of dogs and cats in Korea. *Journal of Veterinary Science* 3, 123-133.
- Lee, A., Hazell, S.L., O'Rourke, J., Kouprach, S. (1988) Isolation of a spiral-shaped bacterium from the cat stomach. *Infection and Immunity* 56, 2843-2850.
- McIntosh, K.A., Krakowa, S., Ringler, S.S., Ellis, J.A. (2010) In situ detection of urease-positive *Helicobacter pylori*-like organisms on swine gastric mucosa. *The Canadian Journal of Veterinary Research* 74, 237-240.
- Neiger, R., Dieterich, C., Burnens, A., Waldvogel, A., Corthésy-Theulaz, I., Halter, F., Lauterburg, B., Schmassmann, A. (1998) Detection and prevalence of *Helicobacter* infection on pet cats. *Journal of Clinical Microbiology* 36, 634-637.
- Neiger, R., Simpson, K.W. (2000) *Helicobacter* infection in dogs and cats: Facts and fiction. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 14, 125-133.
- Norris, C.R., Marks, S.L., Eaton, K.A., Torabian, Z., Munn, R.J., Solnick, J.V. (1999) Healthy cats are commonly colonized with "*Helicobacter heilmannii*" that is associated with minimal gastritis. *Journal of Clinical Microbiology* 37, 189-194.
- Paster, B.J., Lee, A., Fox, J.G., Dewhirst, F.E., Tordoff, L.A., Fraser, G.J., O'Rourke, J.L., Taylor, N.S., Ferrero, R. (1991) Phylogeny of *Helicobacter felis* sp. nov., *Helicobacter mustelae*, and related bacteria. *International Journal of Systemic Bacteriology* 41, 31-38.
- Perkins, S.E., Shen, L.L.Y.Z., Hayward, A., Murphy, J.C., Fox, J.G. (1996) Use of PCR to detect *Helicobacter pylori* in naturally infected cats following triple antimicrobial therapy. *American Society for Microbiology* 40, 1486-1490.
- Priestnall, S.L., Wüinberg, B., Spohr, A., Neuhaus, B., Kuffer, M., Wiedmann, M., Simpson, K.W. (2004) Evaluation of "*Helicobacter heilmannii*" subtypes in the gastric mucosas of cats and dogs. *Journal of Clinical Microbiology* 42, 2144-2151.
- Shojaee Tabrizi, A., Jamshidi, S., Oghalaei, A., Zahraei Salehi, T., Bayati Eshkaftaki, A., Mohammadi, M. (2010) Identification of *Helicobacter* spp. in oral secretion vs. gastric mucosa of stray cats. *Veterinary Microbiology* 140, 142-146
- Simpson, K., Neiger, R., DeNovo, R., Sherding, R. (2000) The relationship of *Helicobacter* Spp. infection to gastric disease in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 14, 223-227.
- Simpson, K., Strauss-Ayali, D., Scanziani, E., Straubinger, R.K., McDonough, P.L., Straubinger, A.F., Chang, Y-F., Domenedhini, C., Arebi, N., Calam, J. (2000a) *Helicobacter felis* infection is associated with lymphoid hyperplasia and mild gastritis but normal gastric secretory function in cats. *Infection and Immunity* 68, 779-790.

Smet, A., Flahou, B., D'Herde, K., Vandamme, P., Cleenwerck, I., Ducatelle, R., Plasmans, F., Haesebrouck, F. (2012) *Helicobacter heilmannii* sp. nov., isolated from feline gastric mucosa. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology* 62, 299-306.

Takemura, L.S., Camargo, P.L., Alfieri, A.A., Bracarense A.P.F.R.L. (2009) *Helicobacter* spp. in cats: Association between infecting species and epithelial proliferation within the gastric lamina propria. *Journal of Comparative Pathology* 141, 127-134.

Review:

Lecoindre, P., Chevallier, M., Peyrol, S., Boude, M., Ferrero, R.L., Labigne, A. (2000) Gastric helicobacters in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 2, 19-27.