

HNISAVÉ A NEHNISAVÉ ZÁNĚTY CENTRÁLNÍ NERVOVÉ SOUSTAVY

MUDr. Hana Roháčová, Ph.D.

Infekční klinika FN Na Bulovce, Praha

Článek je věnován problematice zánětlivých postižení nervového systému, především zánětům mozku a jeho obalů. Je rozdělen do částí, které jsou věnovány hnisavým a nehnisavým neuroinfekcím, které vedou k difúznímu postižení centrální nervové soustavy. V obou základních kapitolách je pojednáváno o možných etiologických agens, klinickém obrazu, diferenciální diagnostice, možnostech vyšetření a léčbě. Závěr každé z obou částí je věnován možné profylaxi těchto závažných stavů. Článek nepojednává o široké problematice ložiskových nitrolebních procesů.

Klíčová slova: purulentní meningitida, serózní meningitida a encefalitida, klinický obraz, prevence, očkování.

Neurol. pro praxi, 2006; 3: 128–130

Úvod

Hnisavé i nehnisavé záněty centrální nervové soustavy (CNS) patří mezi závažná onemocnění, jimž je třeba věnovat náležitou pozornost. Přestože bez výjimky patří na nemocniční lůžko, i lékaři v terénu by měli být informováni o klinické symptomatologii, možnostech diagnostiky, léčby i prevence. Právě oni se dostávají s nemocnými do prvního kontaktu a po propuštění z hospitalizace dále vedou ve spolupráci s odborným lékařem následnou léčbu i dispenzarizaci. Symptomatologie neuroinfekcí je velmi široká, stejně jako vyvolávající agens. Tíže onemocnění kolísá od relativně lehkých průběhů až ke smrtelným zakončením, především u hnisavých zánětů. Poměrně časté jsou i následky, které mohou být časem upraveny, ale i ty, které zůstávají celoživotně. Významně pak mohou nemocného handicapovat po celý zbytek života. Léčba neuroinfekcí je jak kauzální, tak symptomatická. Proti řadě z nich existuje i specifická prevence pomocí očkování.

Hnisavé záněty centrální nervové soustavy

Hnisavé, neboli purulentní záněty centrální nervové soustavy jsou život ohrožující onemocnění, která bez léčby končí vždy smrtelně. Jejich začátek bývá dramaticky rychlý a nemocný z plného zdraví je během několika hodin maximálně dní ohrožen na životě. Dělení purulentní zánětů lze uskutečnit podle několika hledisek. Jednak podle postiženého místa může jít o hnisavý zánět ochranných obalů mozku či míchy, může jít o zánět difúzní či ložiskový v podobě abscesu či cerebritidy, může se jednat o zánět primární, kdy je postižena tkáň hematogenní cestou při primární bakteriémii, či se může jednat o sekundární zánět, kdy se infekce dostává na mozkové pleny z blízkého či vzdáleného zdroje. Blízkým zdrojem mohou být sinusitidy, otitidy, mastoiditidy, spondylodiscitidy, vzdáleným například embolizace při infekční endokarditidě aortální či mitrální chlopně.

Etiologie hnisavých zánětů je převážně bakteriální. Mezi obligatorní patogeny patří *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*. Celá řada jiných bakterií se však může jako etiologické agens hnisavého zánětu CNS uplatnit rovněž. V naprosté většině případů se tak stane za příznivých okolností pro mikroorganismus a nepříznivých pro makroorganismus. K stafylokokovým purulentním zánětům může dojít po úrazech, které jsou spojeny s porušením ochranné bariéry nervového systému, při implantaci cizího tělesa (shuntové meningitidy), operativních zákrocích, invazivních vstupech často s ponecháním katétru apod. U oslabených osob může dojít k hnisavému zánětu také například při sepsi vyvolané např. některou z enterobakterií. Zvláštní skupinu tvoří meningitidy novorozenců a malých kojenců. Mají nejen odlišný klinický obraz, jak bude popsáno dále, ale uplatňují se u nich i jiné patogeny. Jsou to bakterie, které se nalézají u matky v oblasti urogenitální. Jde o bakterie z čeledi *Enterobacteriaceae*, dále *Streptococcus agalactiae*, původcem může být i *Listeria monocytogenes*. Vzácně jsou vyvolavatelé hnisavých zánětů nervové soustavy mykotická či parazitární agens. Uplatňují se v naprosté většině u osob imunosuprimovaných resp. s jiným základním onemocněním. Z plísňových agens se může jednat o kandidy, aspergily, z parazitárních například o kryptokoky. Protozoární meningitida vyvolaná volně žijícími amébami rodu *Limax* však postihuje jedince zdravé. Úmrtnost na ni dosahuje téměř 100 %, naštěstí je však velmi vzácná.

K přenosu hnisavých neuroinfekcí dochází vzdušnou cestou, kdy po pomnožení v nosohltanu přechází do krve a hematogenně se šíří na mozkové pleny, možný je též přímý přenos přes lamina cribriiformis. U sekundárních zánětů se infekce šíří z místa blízkého nervové tkáni, kde vyvolává zánět (otitidy, mastoiditidy, sinusitidy, spondylodiscitidy) či vzdáleného (infekční endokarditida). Zdroj amébových meningitid jsou teplé vodní zdroje. Člověk se nakazí při koupání v nich.

Inkubační doba je krátká. Pohybuje se řádově ve dnech.

Klinický obraz u většiny hnisavých neuroinfekcí je velmi dramatický. Onemocnění začíná často z plného zdraví, kdy náhle dojde k prudkému zhoršení zdravotního stavu, objeví se horečka, úporná bolest hlavy, většinou rychle dochází ke kvalitativní či kvantitativní poruše vědomí, je přítomen meningeální syndrom. Nemocný často zvrací, což je jedním z projevů nitrolební hypertenze. K vůbec nejrychleji a ne-dramatičtěji infekčním onemocnění patří infekce vyvolaná *Neisseria meningitidis*. Tento gramnegativní diplokok se vyskytuje ve 13 séroskupinách. Hyper-virulentní kmeny séro skupin B, C, A, W-135 a Y jsou původci dvou invazivních jednotek – meningokokové meningitidy a meningokokové sepsy, které často probíhají současně. Na území ČR se vyskytuje převážně séro skupina B a C. Onemocnět může člověk v jakémkoliv věku, ale k rizikovým skupinám patří malé děti mezi 2–6 lety a především dospívající mládež mezi 14–20 lety. Podobně jako ostatní hnisavé záněty mozkových obalů, onemocnění začíná většinou z plného zdraví, někdy předchází 1–2 dny chřipkovitých potíží s faryngitidou, zvýšenou teplotou někdy i několik řidších stolic. Rozvoj invazivní infekce je zde provázen typicky krvácivými kožními projevy v podobě petechií a sufuzí. Původcem hemofilových meningitid jsou opouzdřené kmeny gram-negativní tyčky *Haemophilus influenzae* typ b. Zavedením celoplošného očkování v ČR v roce 2002 těchto infekcí významně ubývá (Epidat-internetový zdroj). Jejich výskyt je u dětí do 6 let. Hemofilové meningitidy mohou být jak primární tak sekundární, což platí i pro infekce vyvolané opouzdřenými kmeny pneumokoka. *Streptococcus pneumoniae* je grampozitivní diplokok, který může vyvolat purulentní meningitidu u všech věkových skupin. Větší výskyt je však u malých dětí a především u osob vyšších decenií. Rozvoj sekundárních purulentních zánětů může být pomalejší než u primárních. Potíže spojené s celkovou nevůlí, bolestí hlavy a zvýšenou teplotou mohou trvat i několik

dní, než dojde k poruše vědomí. Velké obezřetnosti je třeba především u nemocných s chronickými afekcemi v oblasti ucha. Také u starých osob může být rozvoj purulentní meningitidy o něco pomalejší. I novorozenecké meningitidy mají odlišnou symptomatologii. Dítě je neklidné, dráždivé či naopak apatické, líně saje, může mít horečku, ale také hypotermii. Predispozičními faktory pro vznik novorozenecké meningitidy je nedonošenost, nízká porodní hmotnost, protražovaný porod, infekce matky. Při každém neobvyklém chování dítěte je třeba vyšetřit mozkomíšní mok. Novorozenecké purulentní meningitidy jsou totiž zatíženy nejen vysokou úmrtností, ale při přežití i těžkými následky.

Komplikacemi hnisavých meningitid může být porucha zraku, sluchu, vznik hydrocefalu. Onemocnění jsou však zatížena i při správné léčbě vysokou úmrtností. U meningokokových purulentních meningitid dosahuje 5–10 %, avšak při spojení se sepsí je úmrtnost vyšší. U novorozenecké purulentní meningitidy umírá až 50 % dětí (4).

Diagnóza purulentního zánětu musí být stanovena ve velmi krátkém čase. Jakmile je nemocný dopraven do nemocnice, jsou provedeny laboratorní odběry a odběr mozkomíšního moku. K nutným vyšetřením patří i hemokultura. Z náteru z mozkomíšního moku je již možno se orientovat o povaze původce, dále je založena běžná kultivace. Z dalších vyšetření je dostupná latexová aglutinace, která může odhalit antigen obligatorního původce v mozkomíšním moku. V některých případech je možno využít i polymerázové řetězové reakce (PCR). Využívána je především v případech, kdy se kultivačně nedaří prokázat vyvolávající agens, což může být v případech, kdy je odběr biologického materiálu prováděn po aplikaci antibiotika. PCR vyšetření je možné u široké škály etiologických agens, u hnisavých meningitid je využíváme často u zánětů meningokokové, pneumokokové, ale i listeriové etiologie. Při laboratorním vyšetření jsou přítomny vysoké zánětlivé parametry jako C reaktivní protein, v krevním obraze je leukocytóza s posunem doleva. Mozkomíšní mok je zamizený až zkalený, pokud je hodně hustý, je třeba zvážit i možnost abscesu v místě lumbální punkce. Při suché punkci je mok tak hustý, že neproteče ani lumbální jehlou. Zde je potom namístě aktivní aspirace. V mozkomíšním moku jsou tisícové počty polymorfonukleárních leukocytů, vysoká hladina bílkoviny, vysoký laktát a nízká až nulová glykorachie.

Léčba purulentního zánětu musí být zahájena co nejdříve. Antibiotická léčba purulentní meningitidy je zahajována empiricky cefalosporiny 3. generace, u novorozenců ještě v kombinaci s ampicilinem (pro možnost listeriové etiologie), při nálehu podezření na stafylokokovou etiologii jsou

podávána protistafylokoková antibiotika. Průnik antibiotik je ovlivněn stavem hematoencefalické bariéry. Do spektra možných antibiotik při léčbě purulentní meningitidy patří cefotaxim, ceftriaxon, krystalický penicilin, chloramphenicol, oxacilin, meropenem, cefepim (1). Léčba purulentních zánětů vyvolaných méně obvyklými bakteriemi se liší dle vyvolávajícího agens. Vždy je nutno použít dostatečnou dávku, která převyšuje dávky používané u zánětů v jiných kompartmentech. Opakování vyšetření likvoru se řídí stavem nemocného. Při posledním vyšetření musí být počet elementů v mozkomíšním moku počítáno ve Fuchs Rosenthalově komůrce již pod 100 polymorfonukleárů. Biochemie musí být upravena – respektivně může přetrvávat pouze lehká hyperproteinorachie, zánětlivé periferní parametry musí být normalizovány. Doba antibiotické léčby se liší dle vyvolávajícího agens. Trvá 7 dní u meningokokových zánětů, 10 dní u hemofilových, 14 dní u pneumokokových. U gram-negativních minimálně 3 týdny, u stafylokokových 4–6 týdnů. Nedílnou součástí je podpůrná terapie zaměřená na udržení oběhu, antiedemovou léčbu, léčbu diseminované intravaskulární koagulace apod.

Prevence je možná pouze proti některým agens. U meningokokových infekcí je možné použití polysacharidových či konjugovaných vakcín proti typu A+C, C, W 135 a Y (3) Proti typu B není očkovací látka pro polymorfnost kmenů zatím k dispozici. Typ vakcíny je určován s ohledem na to, pro které geografické území jsou určena. K dispozici je dále polysacharidová vakcína proti pneumokokům. Proti hemofilu b byla na území ČR již zahájena celoplošná vakcinace. Profylaktická opatření podáním antibiotika v úzkém okruhu osob při kontaktu s invazivním meningokokovým onemocněním spočívají v sedmidenním podání antibiotika, které je na meningokoka účinné.

Nehnisavé záněty centrální nervové soustavy

Nehnisavé neboli serózní záněty centrálního nervového systému jsou onemocnění, která jsou poměrně četná a pestrá ve své etiologii i projevech. Na rozdíl od hnisavých zánětů nemají až na výjimky velkou úmrtnost, ale následky po nich mohou být též velmi těžké.

Podobně jako záněty purulentní je možno serózní rozdělit podle několika hledisek. Podle místa, kde k nim dochází, je můžeme dělit na záněty mozku – encefalitidy, záněty mozkových blan – meningitidy, záněty míchy – myelitidy. Zánět mozku a mozkových blan jde však u aseptických neuroinfekcí často společně, takže se jedná o meningoencefalitidy.

Etiologie: většina nehnisavých zánětů je virového původu, i když některé bakteriální záněty mají ta-

ké serózní projevy. Jde o nervové projevy u lymeské borreliózy, listeriózy, leptospirózy, lues, ehrlichiozy, mykoplazmových či chlamydiových infekcí. Na pomězi mezi záněty purulentními a serózními stojí záněty tuberkulózní, poněkud odlišný obraz má také listerióza. Nejčastěji hlášenou nehnisavou neuroinfekcí je v ČR klíšťová encefalitida, nicméně největší incidenci mají nejspíše infekce enterovirové. Typické je pro ně teplé období roku, i když v posledních letech tj. 2004/2005 vypukla epidemie enterovirových infekcí v podzimních měsících a pokračovala v zimě. Průběh u těchto neuroinfekcí byl ve většině případů lehký, často se jednalo i o rodinné výskyty, které jsou jinak obecně u neuroinfekcí spíše výjimečné. Klíšťová encefalitida je vázána na svého přenašeče, proto má sezónní výskyt. Začíná se objevovat v teplejších jarních měsících a končí s aktivitou klíšťat na podzim. Lymeská neuroborrelióza tento sezónní výskyt nemá, protože inkubační doba má velký rozptyl. U časné formy jsou to týdny až měsíce, u chronické i léta. V chladném období roku je obecně aseptických neuroinfekcí méně. Jejich etiologie může být bakteriální, uplatňuje se *Mycoplasma pneumoniae*, ale ve většině případů je virová. Zánět nervové soustavy může vyvolat chřipka, parachřipka, adenoviry, event. další respirační viry. Chřipkové encefalitidy jsou poměrně vzácné, protože, aby k nim došlo, musí dojít k virémii, což je u chřipky méně obvyklé, zato však mohou probíhat těžce i s hemoragickými projevy v nervové tkáni. Herpetické viry mohou být vyvolavatelem neuroinfekcí v kterémkoliv ročním období. Všechny osm nyní známých lidských herpetických virů může způsobit zánět nervové soustavy. Nejtěžší průběh nejen z herpetických, ale i ze všech ostatních virových agens, vyvolává herpes simplex labialis. Zánět jím způsobený má hemoragicko nekrotizující charakter. Postihuje predilekčně temporální, méně frontální a vzácně parietální laloky. Pokud postižený nezemře, v naprosté většině má celoživotní následky. K onemocnění CNS může dojít jak při primární infekci, tak při reaktivaci herpetického viru. Další herpetický virus varicella zoster, je původcem planých neštovic při primární infekci, při reaktivaci dojde k projevům pásového oparu. Při varicelle nezřídka dochází k encefalitidě, která až v 50 % postihuje mozeček (2). Zosterová encefalitida patří k lehčím neuroinfekcím. Pokud je pásový opar v oblasti hlavy nebo krku, je serózní nález v likvoru prakticky pravidlem. V minulosti nebyly vzácností ani encefalitidy či meningoencefalitidy, vyskytující se jako komplikace řady dětských infekčních nemocí. Patřily k nim spalničky, zarděnky i příušnice. Díky očkování však těchto chorob na území ČR významně ubylo.

K přenosu nehnisavých neuroinfekcí může docházet několika způsoby. Mezi nejčastější patří přenos vzdušnou cestou. Přenáší se tak respirační viry,

viry dětských infekčních nemocí, mykoplazmové i chlamydiové infekce. Pro přenos herpetických virů (herpes simplex labialis, cytomegalovirus, Epstein-Baarové virus) je nutný užití kontakt – sliny, slinami kontaminované předměty apod. Sexuální cestou je možný přenos herpes simplex genitalis, lues. Konečně velmi důležitou cestou přenosu infekce je nákaza pomocí vektoru. Na našem území patří k nejdůležitějším klíště, které přenáší viry klíšťové encefalitidy, bakterie lymeské borreliózy či ehrlichiozy. Fekalorální cestou dochází k přenosu enterovirů, pozitivně kontaminované potravy při listerióze, která však postihuje v naprosté většině osoby oslabené. Méně častou cestou přenosu při klíšťové encefalitidě patří konzumace neošetřeného mléka či mléčných výrobků nakažených krav, ovcí a koz.

Inkubační doba kolísá od několika dnů až po několik měsíců v závislosti na etiologii onemocnění. Klíšťová encefalita má rozptýl mezi 3–30 dny, typicky mezi 1–2 týdny, naproti tomu u chronické lymeské neuroborreliózy to může být i několik let po prvotní nákaze, stejně jako u luetického postižení.

Klinické projevy mohou být akutní, k těm patří naprostá většina serózních neuroinfekcí, dále subakutní, sem lze zařadit specifické neuroinfekce například tuberkulózu i chronické, tj. již zmíněnou neuroborreliózu. Akutní nehnisavé neuroinfekce však v naprosté většině neprobíhají tak dramaticky jako purulentní. Onemocnění začíná spíše pozvolna. Objevují se chřipkovité příznaky, artralgie, myalgie, pobolívání hlavy, zvýšená teplota. Potíže se postupně zvětšují, jejich rozvoj může trvat i několik dní, v některých případech s klidovým mezidobím. Tento vývoj s obdobím, kdy je pacient bez potíží, je typický pro klíšťový zánět mozku. Posléze se však bolesti hlavy zvětšují, stoupá horečka, může se objevit zvracení, světloplachost, závratě. Při nekrotizující herpetické encefalitidě může být začátek také dramaticky rychlý, nastupuje porucha vědomí, objevují se křeče. Obecně však při nehnisavých zánětech porucha vědomí ať již kvalitativní či kvantitativní není většinou tak vyjádřena, jako je tomu u zánětů hnisavého původu. Rozvinuté příznaky neuroinfekce již vedou nemocného k lékaři, ten konstatuje meningeální syndrom a další možné projevy neuroinfekcí, jakými jsou zvýšená dráždivost, porucha stability, třesy obličejových svalů a třesy končetin, ataxie. Po přijetí do nemocnice je pacient uložen na lůžko, má přísný klidový režim, po provedení očního pozadí je provedena punkce mozkomíšního moku. Pobyt nemocného

v nemocnici se řídí průběhem neuroinfekce. Většinou se jedná o 2–3 týdny. Prodlužuje se při komplikacích.

Komplikace mohou být poruchy sluchu, obrny hlavových nervů nebo i končetin. Obrna hlavových nervů je typická pro lymeskou borreliózu, ale i klíšťovou encefalitu (5). Postižen je především lícní nerv. Klíšťová encefalita při své encefalomyelitické formě může vést k obrně humerulokapulárního pletence se vznikem obrny, jež se nemusí úplně reparovat. Bannwarthův syndrom při lymeské borrelióze vede k asymetrickým chabým parézám, jejichž prognóza je po léčbě dobrá. V rekonvalescentním období po neuroinfekcích může také dojít k postencefalitickému syndromu. Trpí jím až 10 % rekonvalescentů. Jde o únavnost, poruchu koncentrace, lakrimozitu, sníženou výkonnost, poruchy spánku apod. Přestože objektivní nález může být zcela upraven, postižený má významně sníženou kvalitu života a potíže tohoto typu mohou trvat i řadu měsíců.

Diagnostika serózní neuroinfekce je důležitá především pro posouzení dalších režimových opatření. Kauzální ovlivnění v naprosté většině možné není. Laboratorní nálezy bývají poměrně chudé. Krevní obraz je normální, při virové etiologii může být leukopenie s převahou lymfocytární složky, zánětlivé parametry jsou normální nebo jen lehce zvýšené. Výjimkou z tohoto pravidla je klíšťová encefalita, která připomíná často spíše bakteriální onemocnění. Jsou při ní poměrně vysoké zánětlivé parametry a i v krevním obraze může být leukocytóza i s posunem doleva. Při vyšetření mozkomíšního moku nalézáme proteinocytologickou asociaci, tj. zvýšení počtu buněk na desítky až stovky ve Fuchs Rosenthalově komůrce, převahu tvoří buňky monocytární řady, u chronických průběhů jsou patrné i buňky plazmatické. Bílkovina je zvýšena většinou lehce kolem 1 g/l, cukry, chloridy i laktát jsou normální. Při tuberkulózním zánětu je však bílkovina vysoká, většinou několik gramů, je zvýšen i laktát a snížena glykorachie, v buněčném zastoupení jsou však přítomny jak mono tak polynukleáry. Rovněž listeriová meningoencefalita má tento biochemický obraz, při kontrole však již může mít purulentní charakter. Opakování lumbální punkce u nehnisavých zánětů má svůj význam pouze u těch, u kterých hodnotíme efekt kauzální léčby. Tj. u tuberkulózního, listeriového event. luetického, u ostatních je vyšetření likvoru prováděno pouze diagnosticky. U většiny serózních zánětů je etiologická diagnostika sérologická. Platí

to o klíšťové encefalitidě, respiračních infekcích i enterovirech, leptospiroze aj. U některých provádíme i přímou diagnostiku pomocí PCR – mezi ně patří herpetická encefalita, lymeská borrelióza. Kultivace je zakládána při podezření na tuberkulózní zánět, stejně jako je mikrobiologicky ověřena listerióza. U řady neuroinfekcí je vyšetřování prováděno kombinací výše zmíněných metod. Zobrazovací metody CT a MR jsou nezbytné při nekrotizující herpetické encefalitidě. Patologický ložiskový nález je však patrný s poměrně dlouhou latencí, která je u CT vyšetření 5–7 dní, u MR 3 dny.

Léčba většiny nehnisavých neuroinfekcí je symptomatická. Jsou používány přípravky zaměřené na otok mozku, zvracení, analgetika, antipyretika. Kauzální léčba virostatiky je zaváděna u herpetické encefalitidy. Antibiotika resp. antituberkulotika jsou používána u listeriové meningoencefalitidy, tuberkulózního zánětu, lymeské neuroborreliózy. Důležitá jsou opatření režimová. Po onemocnění je doporučován klidový režim ještě alespoň 3–4, spíše 6 týdnů po propuštění z nemocnice. Není vhodná zvýšená fyzická a psychická zátěž, slunění. Pracovní neschopnost je ukončována jak podle klinického stavu, tak charakteru zaměstnání postiženého. Pokud lze, snažíme se doporučit přechodné vynechání práce v noci, v hlučném prostředí.

Preventivní opatření jsou specifická a nespécifická. Mezi posledně jmenovanou patří ochrana před přenašeči infekcí (klíšata), stravovací zvyklosti, celkově zdravý životní styl. Proti některým z neuroinfekcí lze však využít i specifické ochrany. Vakcinovat na vyžádání lze proti klíšťové encefalitidě, celoplošně se v ČR očkuje proti dětským nemocem (spalničky, zarděnky, příušnice).

Závěr

Z uvedeného vyplývá, že problematika neuroinfekcí je velmi pestrá a široká. Řada onemocnění se dá zvládnout pouze symptomatickými léčebnými metodami, řada zavedenými kauzálními postupy. Avšak v každé skupině neuroinfekcí je široký rozptýl v možných klinických obrazech i možnostech léčby, proto by měla být těmto onemocněním věnována náležitá pozornost a měly by patřit do rukou odborníků, kteří se touto problematikou dlouhodobě zabývají.

MUDr. Hana Roháčová, Ph.D.

Infekční klinika FN Na Bulovce
Budinova 2, 181 81 Praha 8
e-mail: rohacovh@fnb.cz

Literatura:

1. Barlett JG, Auwaerter PG, Paul A. The ABX Guide, Thomson, Montvale, 2005.
2. Duniewicz M, Adam P. Neuroinfekce, Maxdorf, Praha 1999.
3. Křížová P. Současné možnosti vakcinace proti meningokokům, Klinická mikrobiologie a infekční lékařství, únor 2005, č. 1: 25–29.

4. Roháčová H. Infekční onemocnění nervového systému, in: Havlík J. Infekční nemoci, Galén, Praha 2002: 111.
5. Roháčová H. Lymeská borelióza, Maxdorf, Praha 2005.