

Chlamydophila pneumoniae a roztroušená skleróza

MUDr. Jan Galský, Ph.D., MBA

Infekční oddělení, Nemocnice Mělník

Chlamydophila pneumoniae je intracelulární patogen a významnou příčinou infekcí respiračního traktu. Infikovanými monocyty je schopna překonat hematoencefalickou bariéru, ale podle důkazů není kauzálním agens vyvolávající roztroušenou sklerózu. Chlamydie jsou citlivé k antibiotikům, které zasahují DNA a proteosyntézu, včetně makrolidů, azalidů, speciálně azitromycin, tetracyklinů a chinolonů. Dlouhodobá léčba chronických nemocí antibiotiky, jako roztroušené sklerózy, Alzheimerovy nemoci, astmatu, aterosklerózy, není prospěšná.

Klíčová slova: chlamydie, *Chlamydophila pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae* a roztroušená skleróza, chlamydie a chronické nemoci, terapie.

Chlamydophila pneumoniae and multiple sclerosis

Chlamydophila pneumoniae is an intracellular pathogen and important cause of respiratory tract infection. Monocytes may traffic *Chlamydophila pneumoniae* across the blood-brain-barrier but there is a strong evidence that *Chlamydophila pneumoniae* has not causal role in multiple sclerosis. Chlamydiae are susceptible to antibiotics that affect DNA and protein synthesis, including macrolides, azalide, specifically azithromycin, tetracyclines, and chinolones. Long-term antibiotic treatment of chronic diseases, such as multiple sclerosis, Alzheimer's disease, asthma, atherosclerosis, is unlikely show any benefit.

Key words: chlamydiae, *Chlamydophila pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae* and multiple sclerosis, chlamydiae and chronic sequelae, treatment.

Neurol. praxi 2013; 14(1): 46–50

Seznam zkratk

AB – aberrant body, atypické tělísko, kryptogenní forma
ATP – adenosintrifosfát
CD – cluster of differentiation, diferenační skupina
CDC – Centers for Disease Control and Prevention
C. pneumoniae – *Chlamydophila pneumoniae*
CYP – cytochrom P450
DNA – deoxyribonucleic acid, deoxyribonukleová kyselina
EB – elementary body, elementární tělísko
EBM – evidence based medicine, medicína založená na důkazech
EBV – Epstein-Barr virus, virus Epstein-Barrové
HHV-6 – Human herpesvirus-6, lidský herpetický virus 6
HSP – heat shock protein, protein teplotního šoku
IFN – interferon
IL – interleukin
MMM – mozkomíšní mok
P-gp – P-glykoprotein
PCR – polymerase chain reaction, polymerázová řetězová reakce
PCR-EIA – polymerase chain reaction-enzyme immuno assay, quantitative colorimetric microtiter plate-based PCR assay
RB – reticulate body, retikulární tělísko
RS – roztroušená skleróza

rt-PCR – real time polymerase chain reaction, polymerázová řetězová reakce
RT-PCR – reverse transcriptase-polymerase chain reaction, polymerázová řetězová reakce
TLR – toll like receptor
TNF – tumor necrosis factor

Chlamydiales (ze starořečtiny χλαμύς, *chlamys* – svrchní plášť) se oddělily v časně evoluci a jsou fylogeneticky odlišné od ostatních skupin bakterií. Taxonomicky jsou v současné době členěny podle sekvenční analýzy 16S a 23S ribozomální ribonukleové kyseliny do 4 čeledí *Chlamydiaceae*, *Parachlamydiaceae*, *Waddliaceae*, *Simkaniaceae* (Everet, Bush et Andersen, 1999). *Chlamydiaceae* zahrnují dva rody *Chlamydia* s druhem *Chlamydia trachomatis*, *muridarum*, *suis* a *Chlamydophila* s druhy *Chlamydophila pneumoniae*, *psittaci*, *caviae*, *felis*, *abortus*, *pecorum*. *Chlamydia* a *Chlamydophila* jsou nepohyblivé, obligátně intracelulární prokaryotické organizmy s unikátním dvojfázovým životním cyklem. Některé druhy jsou výlučně lidskými patogeny, jiné patří mezi zoonózy. Liší se složením bázi DNA, charakterem inkluzí s obsahem glykogenu, spektrem hostitelů, v druhu napadených eukaryotických buněk i způsobem přenosu. Vyskytují se kosmopolitně a postihují různé orgány a systémy. Jednotlivé sérotypy *Chlamydie trachomatis* způsobují trachom,

lymfogranuloma venereum, konjunktivitidy dospělých, perinatální infekce, u nás nejčastěji urogenitální infekce, včetně komplikací. Infekce *Chlamydophilla psittaci* může probíhat jako závažná pneumonie vedoucí až k respiračnímu selhání, jako „tyfoidní“ forma, méně často s postižením dalších systémů a rozvojem nemoci, včetně neuroinfekce. *C. pneumoniae* je etiologickým agens akutních respiračních infekcí, je druhou nejčastější příčinou komunitně získané pneumonie. Dokumentovány jsou onemocnění u lidí dalšími druhy z rodu *Chlamydophila*, například u gravidních infekce *C. abortus*, ale také komunitně získané pneumonie vyvolané druhy, zvláště u imunokompromitovaných jedinců, z čeledí *Parachlamydiaceae*, *Waddliaceae*, *Simkaniaceae* (*Parachlamydia acanthamoebae*, *Neochlamydia hartmannelle*, *Protochlamydia naegleriophila*, *Simkania negevensis*, atd.). Medicína založená na důkazech nepotvrdila chlamydie jako etiologické agens chronických nemocí.

Chlamydophila pneumoniae byla poprvé náhodně izolovaná na Tchain-wanu v roce 1965 při studiích trachomu, označená jako TW-183. Stejný agens bylo izolováno Graystonem v roce 1983 v Seatlu, USA u studenta s pneumonií, jako AR-39. Původně bylo popsáno jako nový sérotyp *C. psittaci* TWAR, v roce 1986 jako nový druh *Chlamydia (Chlamydophila) pneumoniae*. *C. pneumoniae* byla izolována i u některých

zvířat (koala, kuň, vačnatci, plazi, obojživelníci). Na základě genové analýzy a fylogeneze se jednalo původně o zoonózu (2). Později se ve vývoji *C. pneumoniae* adaptovala na člověka. Prošla určitými změnami genomu a ztrátou plazmidu. V současné době animální rezervoár není zdrojem infekce (Myers et al., 2009). Inkubační doba je 10–14 dní. Šíří se kapénkovou infekcí, ale elementární tělíska mohou přetrvávat také na povrchu a šířit se aerosolem. Většina respiračních infekcí, způsobených *C. pneumoniae*, má lehký průběh nebo je zcela asymptomatická. Infekce může rezultovat v intersticiální pneumonii. Pneumonie je provázena febrilním stavem, kašlem s mírnou nebo bez expektorace, někdy chrapotem, bolestmi hlavy, hypoxií. Fyzikálním vyšetřením ji nelze odlišit od pneumonií jiné etiologie. Poslechový náález je obvykle minimální na rozdíl od rtg nálezu. Mezi vzácné komplikace patří perikarditida a myokarditida. Častější komplikace se mohou objevovat u imunokompromitovaných jedinců.

Chlamydie a chronické nemoci

Perzistence *C. pneumoniae* je označována některými autory za patogenetický faktor u mnoha původně neinfekčních chronických nemocí, například astmatu, aterosklerózy, roztroušené sklerózy, temporální arteriitidy, Alzheimerovy nemoci, chronické meningoencefalitidy, neurobehaviorálních nemocí, včetně autismu, karcinomu plic, makulární degenerace sítnice atd. (Yucesan et Sriram, 2001; Pawete et Sriram, 2010).

I když je známa reinfekce, rekurence a perzistence chlamydií, nejsou důkazy o kauzální roli u těchto chronických nemocí. Předpokládá se, že tyto nemoci jsou multifaktoriální a imunitně mediované, kdy určitý podíl na indukci, respektive evokaci iniciačního stadia, progresi nebo rekurenci a relapsu onemocnění mohou mít chlamydie. Na druhé straně v medicíně založené na důkazech (EBM, evidence based medicine) v kontrolovaných klinických hodnoceních, metaanalýzách dlouhodobá antibiotická protichlamydiová terapie není úspěšná, převažuje riziko nad prospěchem a je nákladově neefektivní.

Chlamydia pneumoniae a roztroušená skleróza

Chlamydie mají společné biologické vlastnosti a životní cyklus. Rostou a množí se ve speciální vakuole v eukaryotických buňkách, která se nazývá inkluze. Mají dvě nukleové kyseliny, extrémně malý genom, vlastní metabolismus, ale jsou auxotrofní, energeticky jsou závislé na hostitelské buňce, protože nedokáží synteti-

zovat ATP. Jsou energetickými parazity. Pro život a replikaci využívají i aminokyseliny a nukleotidy hostitelské buňky. Strukturálně jsou podobné gramnegativním bakteriím. Mají trojvrstevnou vnější membránu s lipopolysacharidy a membránovými proteiny. Chlamydiální genom obsahuje geny nutné ke tvorbě peptidoglykanu, ale ten netvoří. Typický je pro chlamydie dvojfázový životní cyklus. Extracelulární infekční forma je tzv. elementární tělísko (EB, elementary body) přibližně velikosti 350 nm s disulfidickými můstky mezi rezidui cysteinu a vnějšími membránovými proteiny. Na základě této struktury se chová EB jako sporulující organizmy, je metabolicky inertní a stabilní v extracelulárním prostředí. Vlastní životní cyklus začíná přilnutím (elektrostatickou vazbou) na vnímavé epitelální buňky. EB vstupují do buňky receptorem mediovanou endocytózou. Možné jsou i jiné mechanismy, jako pinocytóza. Chlamydie jsou schopné inhibovat lysozomální fúzi. V eukaryotické buňce žijí ve vakuole s protektivní membránou, kde se reorganizují na větší replikativní formu, retikulární tělísko (RB, reticulate body) o velikosti 800–1 000 nm. Retikulární tělíska se ve vakuole intenzivně dělí a vzniká až několik tisíc nových RB. Intracelulární regulační mechanismy přeměny EB na RB a kondenzace RB na EB nejsou objasněny. Cytolýzou nebo při extruzi, exocytóze hostitelskou buňkou uvolněné EB infikují další buňky a jsou potenciálně infekční pro nové hostitele. Při exocytóze a extruzi nedochází k lýze buňky. Tato strategie umožňuje chlamydiím perzistenci a skrytou chronickou infekci. Mnoho studií in vitro dokumentuje, že v hostitelských buňkách jsou různé inkluze, které obsahují také atypické, abnormální, aberantní tělíska (AB, aberrant body) (Hammerschlag, Kohlhoff et Apfalter, 2010). V tomto perzistentním stadiu chlamydií je metabolická aktivita redukována, jsou omezeny jejich nároky na některé živiny a mohou být rezistentní k antibiotikům. Chlamydie, stejně jako mnoho jiných mikrobiálních agens, mohou ovlivňovat apoptózu, přežívání a dělení buněk. Chlamydie mohou v závislosti na svém životním cyklu indukovat i inhibovat apoptózu hostitelských buněk. Indukce během akutní infekce umožňuje uvolnění chlamydií během prvních 24–48 hodin, u perzistence naopak dochází k inhibici apoptózy v době od 24 hodin do 7 dní (Hammerschlag, Kohlhoff et Apfalter, 2010).

Chlamydie primárně infikují epitelální buňky, ale studie ukazují, že mohou produktivně infikovat také endotelální buňky, buňky hladkého svalstva, lymfocyty a monocyty/makrofágy. Některé studie ukazují, že cestou infikovaných monocytů

může *C. pneumoniae* migrovat přes endotelální buňky v mozku a překonáním hematoencefalické bariéry by mohlo docházet i k chronickému poškození (MacIntyre et al., 2003).

Roztroušená skleróza je zánětlivé onemocnění centrální nervového systému. Jedná se o chronické demyelinizační onemocnění, postihující převážně mladé dospělé, 2–3x častěji ženy (Horáková, 2011), jako následek autoimunitních a neurodegenerativních procesů (Havrdová, 2007). Předpokládají se genetické, imunologické, hormonální a environmentální vlivy (Gurčik, 2011). Obecně přijímaná je teorie o autoimunitním zánetu centrálního nervového systému u geneticky disponovaného jedince. I když významná asociace s genetickými faktory je u vzniku RS opakovaně deklarována, studie u dvojčat ukazuje riziko roztroušené sklerózy u homozygotního sourozence ve 30 % a u heterozygotního v 5 % (Contini, 2010). Etiopatogeneza není dosud objasněna, a proto jsou opakovaně diskutovány i environmentální vlivy, včetně různých mikroorganismů. Od roku 1950 bylo studováno nejméně dvacet různých bakterií a virů (např. EBV, HHV-6, některé retroviry), u kterých se předpokládala souvislost s roztroušenou sklerózou. Doposud žádný mikroorganismus nebyl potvrzen jako etiologické agens způsobující roztroušenou sklerózu.

Přirozený průběh chlamydiové infekce vyvolává humorální i buněčnou odpověď. Eradikace je typická pro intracelulární parazity především CD (cluster of differentiation) 4 Th1 lymfocyty a CD8 lymfocyty. Postinfekční obranyschopnost proti chlamydiím je incompletní a/nebo krátkodobá, závislá na CD4 T lymfocytech, produkci interferonu gama a B lymfocytech. Antigenní strukturu chlamydií představují membránové proteiny, lipopolysacharid typický pro gramnegativní bakterie a proteiny tepelného šoku (HSPs, heat shock proteins). Iniciační zánětlivá odpověď je generována interleukinem (IL) -1, IL-6, IL-8, IL-12 a TNF alfa. TNF alfa produkovaný makrofágy hraje důležitou roli v poškození tkání. Dlouhodobý podnět může vyvolávat perzistence chlamydií, respektive chlamydiového lipopolysacharidu v makrofázích. Autoimunitní reakce je nejčastěji přisuzována HSPs, speciálně HSP 60. Při zvýšené expresi „stresového“ proteinu, HSP 60, je aktivována imunitní odpověď přes povrchové receptory CD14, CD40, CD91, toll like receptors (TLRs) 2 a 4. Dochází také k prezentaci antigenu HLA I. třídy s aktivací CD8 lymfocytů. Úzká příbuznost, významná sekvenční homologie (Cerome, Ma et Stephens, 1991) savčího a bakteriálního, eukaryotického a prokaryotického HSP může být spouštěcím mechanismem autoimunitního onemocnění, kdy cHSP60

je senzibilizujícím antigenem. PCR studie ukazují asociaci exprese TLRs s mnohými neurodegenerativními a demyelinizačními nemocemi, včetně roztroušené sklerózy. Zvýšená exprese na mikrogliálních buňkách a astrocytech byla zjištěna v aktivních lézích RS. První popis o možné asociaci *Chlamydophila pneumoniae* s roztroušenou sklerózou, ale i dalšími neurologickými nemocemi, byly zveřejněny na Vanderbiltově Univerzitě. Kazuistika byla následována sledováním série případů, u kterých byla prováděna kultivace a PCR z mozkomíšního moku na *C. pneumoniae* s tvrzením, že u RS je vysoký výskyt pozitivních výsledků. Hypotéza, jak by mohla *C. pneumoniae* zapříčinit RS, nebyla jasná. Mnoho dalších skupin následně provádělo testování DNA *C. pneumoniae* z MMM s rozporuplnými závěry, s detekcí od 0% až 30%, respektive více než 80% u RS a 20% u dalších neurologických nemocí. Vzhledem k různým metodám, jež byly použity k detekci *C. pneumoniae* v laboratořích, byly prospektivně sbírány vzorky MMM u pacientů s RS a dalšími neurologickými nemocemi a vyšetřeny paralelně v laboratoři VUMC (Vanderbilt University Medical Center), Johns Hopkins University (JHU) a University of Umea (UU). PCR bylo negativní u všech v JHU a UU, ale 73% bylo pozitivních u RS a 23% u kontrol v VUMC (Kaufman et al., 2002). U všech mozkomíšních moků bylo negativní PCR v laboratoři CDC. Byla diskutována citlivost jednotlivých metod. CDC analyzovala postupy a kity používané ve VUMC v multicetrické studii a zjistila, že primery vykazovaly vysoké procento sekvencí shodných s lidskou DNA a určilo pomocí nástrojů – BLAST (basic local alignment search tool), že se jednalo o nespecifickou reakci. Celý případ ukazuje nejen na úskalí diagnostiky, ale také na EBM.

V některých dalších studiích byla izolována *C. pneumoniae*, elektron-mikroskopicky detekována, detekovány nukleové kyseliny pomocí rt-PCR, RT-PCR, nested-PCR, PCR-EIA nebo protilátky proti *C. pneumoniae*, v jiných studiích nebyla *C. pneumoniae* izolována a nebyly detekovány nukleové kyseliny nebo jen u menšího procenta nemocných s RS. Na druhé straně jsou studie, kde jsou pozitivní zdraví dárči krve. Metaanalýza 26 studií potvrdila, že nejsou dostatečné důkazy pro určení *C. pneumoniae* jako etiologického agens RS (Bagos, Nikolopoulos et al., 2006). Nebyla prokázána asociace *C. pneumoniae* ani s progresivní formou, ani s relabující formou RS. Podíl na relapsu by mohl být stejný jako u jiných patogenních mikroorganismů. Podobně intratekální produkce oligoklonálních protilátek je pravděpodobně v rámci celkové aktivity humorální imunitní odpovědi u RS. Dosavadní znalosti naznačují, že by *C. pneumoniae* mohla být spíše

„silent passenger“ než příčinou vzniku nebo ko-faktorem zánětlivých onemocnění mozku.

Terapie

Prospěch dlouhodobé terapie RS antibiotiky, stejně jako u dalších chronických nemocí, například Alzheimerovy nemoci, aterosklerózy a cerebrovasculárních nemocí, včetně náhlých cévních příhod mozkových, neurobehaviorálních a mentálních nemocí, bronchiálního astmatu, nebyl potvrzen.

Antibiotika, která jsou doporučena k terapii intracelulárních mikroorganismů mají vliv na imunitní systém a mohou vést k přechodnému zlepšení klinického stavu a vyžadování antibiotické léčby laickou veřejností a indikací odbornou veřejností bez racionálního podkladu a medicíny založené na důkazech. Běžně používaná antibiotika k terapii chlamydiových infekcí jsou makrolidy, respektive azalidy, a doxycyklin, alternativou jsou fluorované chinolony. Vysokou aktivitu proti chlamydiím vykazují také rifamyciny, například benzoxazino-rifamycin (rifalazil). Makrolidy mají index hladin C/E (cellular/extracellular, intracelulárně/extracelulárně) > 10–200. Akumulace makrolidů může interferovat s aktivitou eukaryotických buněk. Cílem může být nukleární transkripční faktor κB. In vitro inhibují prozánětlivé cytokiny, IL-6, IL-8, TNF-alfa. Interferují s eosinofilními a neutrofilními leukocyty. Potlačují tedy zánětlivou odpověď na několika úrovních. Tetracykliny, doxycyklin, mohou ovlivňovat chemotaxi, fagocytózu (inhibice vychytávání bakterií, plísni a partikul), mohou mít antiproliferativní efekt mitogenem aktivovaných periferních lymfocytů. Cílem tetracyklinů jsou mitochondrie – inhibují mitochondriální proteosyntézu se snížením oxidativní fosforylace a energetické podpory. U minocyklinu bylo dokumentováno snížení produkce cytokinů IL-2, IFN-gama (Forsgren et al., 2010). Protizánětlivé působení bylo pozorováno in vitro a na animálních modelech i u dalších antibiotik. U skupiny fluorovaných chinolonů dochází ke snížení hladiny IL-8, snížení migrace neutrofilních leukocytů a monocytů, IL-6, TNF alfa a u rifamycinů například k interferenci s proliferací lymfocytů, snižování inkorporace tymidinu. Tyto vlastnosti antibiotik neopravňují dlouhodobé podávání u chronických „neinfekčních“ nemocí, ale mohou být impulzem k vývoji nových molekul, u kterých se posílí efekt na imunitní systém a nebudou nové léčivé přípravky induktory (příklad erytromycin a tacrolimus) vzniku rezistence mikroorganismů na antibiotika.

Rezistence na antibiotika u chlamydiových infekcí není běžná, může se vyskytovat u metabolicky neaktivních forem chlamydií. Jinak není selektovaná rezistence ani u subinhibičních hla-

din azitromycinu (Risko et al., 2004). U moxifloxacinu u subinhibiční koncentrace byla objevena mutace genu *GyrA* (Rupp et al., 2005). Dlouhodobá antibiotická terapie však indukuje vznik rezistence jiných bakterií a vzniká rezistence na celé skupiny antibiotik, například na makrolidy/azalidy, linkosamidy, streptograminy nebo tetracykliny či rifamyciny. Navíc rifamyciny jsou záložní antibiotika, především k léčbě mykobakterií. Antibiotika mají i další rizika. Alterují přirozenou mikrobiální flóru v dutině ústní, ve střevě a vytvářejí dysmikrobii ve vagině se všemi konsekvencemi, včetně sekundárních infekcí. Mění motilitu v gastrointestinálním traktu. Mohou být také příčinou malabsorpčního syndromu. Všechna antibiotika, která se používají, lépe řečeno zneužívají, k dlouhodobé terapii chlamydiálních infekcí jsou v první fázi metabolizovány cytochromem P450. Makrolidy jsou typickými inhibitory transportního P-glykoproteinu (P-gp) a cytochromu P450 (CYP). Inhibitory CYP jsou také azalidy, tetracykliny a metronidazol. Mezi velmi silné inhibitory patří například klaritromycin (CYP3A) nebo ciprofloxacin (CYP1A). Rifampicin je naopak silným induktorem P-gp a CYP a může indukovat i druhou fázi enzymatické reakce, například UGT (UDP-glukuronosyltransferáza), stejně jako jiné transportní proteiny. Induktory i inhibitory mohou ovlivnit hladiny základních i symptomatických léčivých přípravků používaných k terapii roztroušené sklerózy (<http://medicine.iupui.edu/clinpharm/DDIs/>) (Flockhart, 2007).

V současné době jsou k léčbě akutní infekce doporučeny režimy doxycyklin 100 mg 2× denně 14–21 dní nebo azitromycin 1,5 g denně 5 dní nebo klaritromycin 500 mg 2× denně 10 dní, alternativou je levofloxacin 500 mg denně (intravenózně nebo perorálně) 7–14 dní nebo moxifloxacin 400 mg denně 10 dní. U dětí klaritromycin 15 mg/kg denně 10 dní nebo azitromycin 10 mg/kg první den, další 4 dny 5 mg/kg. U některých nemocných je nutné opakované přeléčení (re-treatment). Reinfekce se léčí stejnými režimy (Galský et al., 2012; Galský, 2011).

U gravidních u pneumonie způsobené *Chlamydophila pneumoniae* je doporučován azitromycin 1,5 g denně 5–10 dní. Alternativní léčba je spiramycinem 3–4 g denně rozdělených do 3 dávek (u dětí 50–100 mg/kg/d) nebo amoxicilinem 2–4 g denně rozdělených do čtyř dávek po dobu 10–14 dní (Galský et al., 2012; Galský, 2011).

Závěr

Kauzální souvislost mezi infekcí *Chlamydophila pneumoniae* a vznikem, progresí nebo relapsem roztroušené sklerózy nebyla jed-

noznačně prokázána, i když některé studie dokumentují asociaci mezi perzistující infekcí *Chlamydia pneumoniae*, roztroušenou sklerózou a některými dalšími neurologickými, mentálními a neurobehaviorálními nemocemi. Nicméně, nebyl potvrzen efekt dlouhodobé antibiotické terapie na průběh chronických autoimunitních a degenerativních neurologických onemocnění. U dlouhodobé antibiotické léčby jednoznačně převyšují rizika nad prospěchem nemocného. Akutní onemocnění chlamydiovou infekcí by mělo být léčeno, samozřejmě i u nemocných s roztroušenou sklerózou nebo s jinými chronickými neurologickými nemocemi.

Literatura

1. Bagos PG, Nikolopoulos G, Ioannidis A. Chlamydia pneumoniae infection and risk of multiple sclerosis: a meta-analysis. *Mult Scler*. 2006; 12(4): 397–411.
2. Cerome MC, Ma JJ, Stephens RS. Cloning and sequence of the gene for heat shock protein 60 from *Chlamydia trachomatis* and immunological reactivity of the protein. *Infect Immunol* 1991; 59: 79–90.
3. Contini C, Seraceni S, Cultrera R, Castellazzi M. Review Article. *Chlamydia pneumoniae* Infection and Its Role in Neurological Disorders. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*. 2010, Article ID 273573, 18 pages.
4. Everett KDE, Bush RM, Andersen AA. Emended description of the order Chlamydiales proposal of Parachlamydiaceae fam. nov. and Simkaniaceae fam. nov., each containing one monotypic genus, revise taxonomy of the family Chlamydiaceae, including a new genus and five new species, and standards for the identification of organisms. *International Journal of Systematic Bacteriology* 1999; 49: 415–440.
5. Flockhart DA. Drug Interactions: Cytochrome P450 Drug Interaction Table. Indiana University School of Medicine (2007). <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/table.aspx>. Accessed [date].
6. Forsgren A, Riesbeck K. Antibiotics and immune system. In: Finch RG, Greenwood D, Norrby AR, Whitley RJ. *Antibiotics and chemotherapy*. Saunders Elsevier, e-edition 2010.
7. Galský J. Chlamydie – diagnostika a terapie. *Postgraduální medicína* 2011; 13(4): 368–377.
8. Galský J, Hobstová J. Chlamydiové infekce – diagnostika a léčba. Vydán: únor 2012. <http://www.infekce.cz/DopChlam12.htm>.
9. Gurčák L. Primární progresivní roztroušená skleróza – diagnostika, klinické aspekty a léčba. *Neurol. praxi* 2011; 12(5): 321–328.
10. Hammerschlag MR, Kohlhoff SA, Apfalter PM. Chlamydia pneumoniae (Chlamydia) pneumonie. In Mandel GL, Bennett JE, Dolin R: *Principles and practice of infectious diseases*, 7th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2010.
11. Havrdová E. Roztroušená skleróza: zánět nebo neurodegenerace? *Neurol. praxi*, 2007; 2: 99–101.
12. Horáková D. Roztroušená skleróza – naše současné možnosti při diagnostice, stanovení prognózy nemoci a sledování aktivity léčby. *Neurol. praxi* 2011; 13(4): 265–269.
13. Kaufman M, Gaydos CA, Sriram S, Boman J, Tondella ML, Norton HJ. Is Chlamydia pneumoniae found in spinal fluid samples from multiple sclerosis patients? Conflicting results. *Mult Scler*. 2002; 8(4): 289–294.
14. MacIntyre A, Abramov R, Hammond CJ, Hudson AP, Arking EJ, Little CS, Appelt DM, Balin BJ. Chlamydiae pneumoniae infection promotes the transmigration of monocytes through human brain endothelial cells. *Journal of Neuroscience Research*. 2003; 71(5): 740–750.
15. Myers GSA, Mathews SA, Eppinger M, Mitchell. O'Brien KK, White OR, Benahmed F, Brunham RC, read TD, Ravel J, Bavoi PM, Timms P. Evidence that human Chlamydia pneumoniae was zoonotically acquired. *Journal of Bacteriology*, Dec. 2009: 7225–7233.
16. Pawate S, Sriram S. The role of infections in the pathogenesis and course of multiple sclerosis. *Ann Indian Acad Neurol*, 2010; 13(2): 80–86.
17. Riska PF, Kutlin A, Ajibove P, Cua A, Roblin PM, Hammerschlag MR. Genetic and culture-based approaches for detecting macrolide resistance in Chlamydia pneumoniae. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 3586–3690.
18. Rupp PF, Gebert A, Solbach W, Maass M. Serine-to-asparagine substitution in the GyrA gene leads to quinolone resistance in moxifloxacin-exposed Chlamydia pneumoniae. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 406–407.
19. Yucsan C, Sriram S. Chlamydia pneumoniae infection of the central nervous system. *Curr Opin Neurol*. 2001; 14(3): 355–359.

Článek doručen redakci: 2. 11. 2012

Článek přijat k publikaci: 9. 1. 2013

MUDr. Jan Galský, Ph.D., MBA
 Infekční oddělení, Nemocnice Mělník
 Pražská 528, 276 01 Mělník
jan.galsky@nemocnicemelnik.cz

