



**UNIVERZITA KARLOVA  
V PRAZE  
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA**



---

**Ústav centra preventivního lékařství 3. LF**

**Jana Kapralčíková**

**Epidemiologický výskyt klíšťové  
encefalitidy v České republice**  
*Epidemiology of tick-borne encephalitis in  
Czech Republic*

*Diplomová práce*  
Praha, listopad 2006

Autor práce: Jana Kapralčíková

Studijní program: Všeobecné lékařství

Vedoucí práce: **MUDr. Jana Dáňová**

Pracoviště vedoucího práce: **Ústav centra preventivního lékařství**

**3.LF**

Datum a rok obhajoby: 29.11.2006

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracoval/a samostatně a použil/a jen uvedené prameny a literaturu. Současně dávám svolení k tomu, aby tato diplomová/bakalářská práce byla používána ke studijním účelům.

Ráda by jsem poděkovala MUDr.J. Dánové za poskytnutí materiálů a supervizi nad mou diplomovou prací.

V Praze dne 20. listopadu 2006

Jana Kapralčíková

# Obsah

<b>ÚVOD</b> .....	<b>5</b>
<b>1. ENCEFALITIDY</b> .....	<b>6</b>
1.1 Původci onemocnění .....	6
1.2 Klinický obraz encefalitid .....	8
1.3 Ruská jaro-letní encefalitida .....	8
<b>2. KLÍŠŤOVÁ MENINGOENCEFALITIDA</b> .....	<b>9</b>
2.1 Původce .....	11
2.2 Vektor přenosu a rezervoár nákazy .....	12
2.3 Klinický obraz .....	14
2.4 Laboratorní výsledky a diagnóza .....	20
2.5 Terapie .....	21
2.6 Prevence .....	22
<b>METODIKA PRÁCE</b> .....	<b>27</b>
3. Výsledky výskyt v Evropě.....	28
4. Výsledky výskytu v České republice .....	30
<b>DISKUSE</b> .....	<b>35</b>
<b>ZÁVĚR</b> .....	<b>36</b>
<b>SOUHRN</b> .....	<b>37</b>
<b>POUŽITÁ LITERATURA</b> .....	<b>39</b>

## Úvod

Encefalitidy jsou zánětlivá onemocnění mozku, vyvolaná převážně viry, ale i ostatními mikroby. V klinickém obraze se může jednat o asymptomatické onemocnění, s mírným ale i velmi těžkým průběhem končícím někdy letálně. V této práci jsem chtěla podat přehled encefalitid zvláště klíšťové meningoencefalitidy, které výskyt na území České Republiky má rostoucí tendenci. Uvedla jsem epidemiologické studie z roku 2005, přehled oblastí na našem území, které se řadí do vysoce rizikových co se týká výskytu infikovaných klíšťat, preventivní opatření a možnost očkování.

Encephalitides are inflammatory brain diseases usually caused by viruses, but also by other microbes. Clinical picture may be asymptomatic disease with mild, but also very severe course sometimes lethally ending. In this dissertation I wanted to give an overview of some encephalitides especially tick-borne encephalitis, which has growing tendency in the area of Czech Republic. I have mentioned the epidemiological studies from the year 2005, an overview of high risk areas in our country, where the infected ticks are, the prevention and the possibility of vaccination.

# **1. Encefalitidy**

## **1.1 Původci onemocnění**

Encefalitidy jsou zánětlivá onemocnění centrálního nervového systému, jejichž původci mohou být viry, bakterie i parazité. Průnik do CNS se děje několika způsoby, nejčastější je přenos krví. Primárním místem pomnožení může být respirační trakt (varicela-zoster virus, virus chřipky, Mycobacterium tuberculosis, Cryptococcus neoformans, virus spalniček, rubeoly), gastrointestinální trakt (polio viry, coxsackie viry, enteroviry), kůže (viry přenášené členovci) nebo průnik podél periferních nervů (virus vztekliny).

Encefalitidy a meningoencefalitidy vyvolané adenoviry ( děti- sérotyp 2,6,7,12 a dospělí 7,12,32) jsou spíše sporadické.

Alfaviry z rodu Togaviridae vyvolávají západní, východní a venezuelskou koňskou encefalitidu. Východní koňská encefalitida se vyskytuje na východním pobřeží USA, v jižní Kanadě, v některých oblastech Jižní Ameriky a Karibiku. Vektorem je komár Culiseta a Culex sp. Západní koňská encefalitida je rozšířena v USA a venezuelská v jižních státech USA, Střední a Jižní Americe.

Encefalitidy vyvolané coxsackie viry skupiny A( 2,5,6,7,9) a skupiny B (1,2,3,5,6), echoviry jsou podobné aseptické meningitidě a u většiny pacientů dochází k plné úzdavě.

Rebeolou vyvolané encefalitidy se vzhledem k očkování již vyskytují jenom u populace neočkované.

Z herpetických virů způsobujících toto onemocnění jsou to HSV 1 a 2 ,VZV, EBV, CMV a HHV6.

Flaviviry přenášené komáry jsou schopné vyvolat Japonskou encefalitidu B, ST. Louisencefalitidu (USA, jižní Kanada severní část Mexika, Karibik, Střední a Jižní Amerika), encefalitidu způsobenou virem West Nile, Muttay Valley encefalitidy, Východní koňská a Západní koňská encefalitida, venezuelské, Australská (východní Austrálie, Nová Guinea). Jako zdroj nákazy se uplatňují ptáci, koně, prasata, netopýři. Jedná se většinou o panecefalitidy postihující šedou hmotu, hlavně mozkovou kůru, bazální ganglia, kmen, mozeček, často i gangliové

buňky předních rohů míšních. Většina onemocnění probíhá inaparentně nebo abortivně. Těžké průběhy se vyznačují výrazným postižením centrálního nervového systému s obrnami, především u Japonské a Západní koňské encefalitidy. Encefalitidy přenášené klíšťaty jsou klíšťová evropská meningoencefalitidy, ruská jaro-letní encefalitidy a mnoho dalších onemocnění. Japonská encefalitidy se vyskytuje v Asii (Japonsko, východní Sibiř, Čína, Korea, Taiwan, jihovýchodní Asie, Nepál, Indie) a v současnosti se vyskytla i v západním Pacifiku..

#### Arboviry způsobující encefalitidy <sup>(1)</sup>

Virus a onemocnění	Geografická distribuce	Vektor	Rezervoár	Závažnost onemocnění
Východní koňská encefalitida (alphavirus)	USA (atlantické a golfské pobřeží)	Aedes sp. Komář	Divé ptáctvo, koně	50% mortalita
Západní koňská encefalitida (alphavirus)	USA (západní stát Mississippi)	Culex sp. Komář	Divé ptáctvo, koně	2% mortalita
St. Louis encefalitida (flavivirus)	USA (jižní, centrální a západní státy)	Culex sp. Komář	Divé ptáctvo	10% mortalita
Kalifornská encefalitida (bunyavirus)	USA (severní a centrální státy)	Aedes sp. Komář	Drobní savci	ojediněle
Japonská encefalitida (favivirus)	Východní Ázie	Culex sp. Komář	Ptáctvo, prase	8% mortalita
Murray valley encefalitida (flavivirus)	Australia	Culex sp. Komář	Ptáctvo	Více než 70% mortalita
Klíšťová encefalitida (favivirus)	Východní Evropa	Klíšťata	Savci, ptáctvo	Kolem 10% mortalita (značně variabilní)
Venezuelská encefalitida (alphavirus)	Jižní USA, Centrální a Jižní Amerika)	Komář		70% mortalita
Powassan (flavivirus)	USA, Kanada	klíšťata		ojediněle

## **1.2 Klinický obraz encefalitid**

Encefalitidy mohou mít akutní, subakutní nebo chronický průběh. Závisí na infekčnosti agens a imunokompetenci jedince. Infekce jako Creutzfeld-Jacobsova choroba, subakutní sklerotizující panencefalitida, panencefalitida vyvolaná virem rubeoly, HIV encefalopatie a myelopatie, progresivní multifokální leukoencefalopatie jsou pomalu, ale progresivně probíhající onemocnění.

U pacientů se objevují bolesti hlavy, horečky, šíjová ztuhlost, nauzea, zvracení.

Pro encefalitidu jsou charakteristické poruchy vědomí, mírná letargie která může progredovat do stuporu až kómy, porucha chování, halucinace, afázie. Často jsou přítomny fokální neurologické příznaky, tremor. Zvýšený intrakraniální tlak vede k edému papily, může se objevit obrna III. a VI. hlavového nervu.

Postinfekční encefalitida se může objevit po některých infekčních onemocněních a doba po primoinfekci k objevení se symptomů z postižení CNS se pohybuje mezi 6-12 dny.

## **1.3 Ruská jaro-letní encefalitida**

Ruská jaro-letní encefalitida se vyskytuje od Ukrajiny až po Dálný východ, vyvolavatelem je Flavivirus, velmi blízký evropské klíšťové encefalitidě. Rezervoárem jsou drobní hlodavci, ale i divoce žijící a domácí zvířata. Přenos se děje obdobně cestou jako u evropské encefalitidy a to přisátím klíštěte *Ixodes persulcatus*. Tento typ encefalitidy má těžší průběh, po inkubační době kolem 7-21 dnů se objevuje horečka trvající do 10 dnů, alterace vědomí (sopor až kóma), bolesti hlavy, fotofobie, zimnice, nauzea, zvracení, meningeální příznaky a dochází k rozvoji encefalitidy kdy se objevují neurologické příznaky jako je tremor, ataxie, hyperestezie, sensorické poruchy, generalizované křeče, parézy horních končetin zvláště humeroskapulárního pletence, obličeje a krku. Poklesem horeček se nemusí nemoc zastavit, přechází často do subakutního stadia, obrny se mohou objevit i době rekonvalescence. Zvláštností této encefalitidy je možnost exacerbace nemoci, se vznikem nových poruch centrálního nervového systému



(postižení spinální, kmenové, korové) i po několika měsících až letech (epilepsie, psychózy).

Diagnóza je sérologická, průkaz specifických protilátek, v pozdějším stadiu i kožním testem s virovým antigenem. V mozkomíšním moku je pleocytóza s lymfocytární převahou a se zvýšením hladin bílkovin.

Letalita je asi 20% až 60% pacientů může mít různé neurologické poruchy.

## **2. Klíšťová meningoencefalitida**

Klíšťová encefalitida je infekční virová zoonóza charakterizována přírodní ohniskovostí. Její výskyt je dán místními přírodními podmínkami a proto je rozprostřen po území mozaikovitě. Vyskytuje se v endemických oblastech střední, severní a východní Evropy a v Asii na Dálném Východě. Až do poloviny čtyřicátých let minulého století nebyla v Evropě známa žádná infekce přenášená klíšťaty na člověka. Pouze ve Skotsku bylo již od začátku 20. století popisováno onemocnění ovčí přenášené klíšťaty. Bylo označováno jako looping ill podle točivých poskoků onemocněných zvířat. Zřídka došlo k této nákaze i u pastevců ovcí, u kterých nemoc probíhala jako serózní meningitida. Ze sibiřské tajgy byly po roce 1930 klinicky popisovány případy těžké encefalidity končící smrtí, nebo zanechávaly trvalé následky v podobě chabých paréz nebo psychických poruch. Ve většině evropských zemích se však vyskytovaly serózní meningitidy neznámého původu. První literární zmínka o hromadných onemocněních serózní meningitidou v pozdních jarních a letních měsících ve střední Evropě je v pracích Schneidera <sup>(13)</sup>, který ji publikoval roku 1931 ve Wiener Klinisch Wochenschrift. Případy se vyskytovaly v oblasti jižně od Vídně, kde je dosud výskyt klíšťové encefalidity endemický. Teprve po druhé světové válce došlo k mnoha lidským nálezům v Rakousku, bývalé ČSR i Německu, při nichž anamnesticky bylo ověřeno, že k nákaze došlo po přisátí klíštěte. Po II. světové válce se rozšířilo především ve střední a jižní Evropě (ČR, Slovensko, Rakousko, Maďarsko, Polsko, Slovinsko, Chorvatsko) i když se má za to, že infekce tady byla přítomná již dříve ( toto onemocnění bylo popsáno v letech 1935-1937 jako takzvaná encefalitida lesů Dálného Východu, později popsáno na Sibiři a v evropské části

Ruska). Virus byl pravděpodobně zavlečen do Evropy válečnými událostmi. V roce 1947 byl izolován první evropský kmen viru Galliou a jeho spolupacovníky z klíšťat *Ixodes ricinus* ze Strakonicka, Berounska a Vyškovska, kde se taková onemocnění často vyskytovala. Nové onemocnění bylo nazváno československá klíšťová meningoencefalitida. Zakrátko se však ukázalo, že shodná onemocnění jsou dosti častá i v Maďarsku, Polsku, Rakousku, Německu i Švýcarsku, proto bylo označováno jako středoevropská klíšťová meningoencefalitida. Toto onemocnění se rozšířilo téměř po celé Evropě. V současné době se proto používá termín evropské klíšťové meningoencefalitidy. Dnes patří vedle Lymeské boreliózy k nejčastějším neuronifekcím u nás. Jednou z nejvýznamnějších oblastí výskytu a nákazy lidí ve střední Evropě je Jihočeský kraj. V tomto kraji je každoročně diagnostikována čtvrtina až třetina všech onemocnění.

Virus looping ill byl izolován již v roce 1929 a původce sibiřské encefalitidy (dnes ruská jaro-letní encefalitida) izoloval Zilber se spolupacovníky v roce 1937. Virologické studie ověřili, že virus klíšťové meningoencefalitidy je téměř shodný s viry, které způsobují looping ill, jakož i s viry, které byly izolovány z mozků pacientů zemřelých na Sibíři na těžkou encefalidu přenášenou klíšťaty *Ixodes persulcatus*.

Virus klíšťové meningoencefalitidy dnes zahrnuje dva podtypy-původce západní, středoevropské klíšťové meningoencefalitidy (včetně viru looping ill), které způsobují poměrně benigní onemocnění v Evropě až po Ural a původce východní, ruské jaro-letní encefalitidy, která ve srovnání se západní mívá těžší průběh často končící smrtí nebo trvalými nervovými či psychickými následky. Vektorem přenosu západního typu je klíště obecné *Ixodes ricinus*, vektorem východního typu *Ixodes persulcatus*. Přesný počet onemocnění v Evropě je spíše jen odhadován, protože v některých zemích není tato nemoc povinně hlášena. Předpokládá se roční výskyt 6000-8000 lidských nálezů, z toho několik desítek končí smrtí a u stovek dochází k různým následkům. Nejvyšší počty onemocnění jsou hlášeny z Ruska, pobaltských republik, stovky onemocnění z České republiky, Německa, Polska, Slovenska i Slovinska. Zatím nebyly hlášeny případy z Pyrenejského poloostrova, Řecka, Holandska, Velké Británie a Irska.

Pravdaže dochází k importovaným onemocněním z endemických oblastí do krajín kde se infikovaná klíšťata nevyskytují.

## **2.1 Původce**

Klíšťový zánět mozku je vyvolán virem patřícím do skupiny Arbovirů, který se taxonomicky řadí do rodu Flavivirus a čeledi Flaviviridae (ostatní zástupci rodu Flavivirus jsou virus žluté zimnice, virus Japonské B encefalitidy a virus dengue). Flaviviry jsou RNA viry velikosti v průměru 40-50 nm, sférické struktury s lipidovým obalem. Virus středoevropské klíšťové encefalitidy strukturálně sestává z řady proteinových složek. Vnitřní struktura viru je tvořena kapsidou (protein C), která se skládá z více proteinových složek, kapsomér, geometricky vytvářejících ikosahedrální symetrii. Povrch je tvořen proteinem F (obalový protein E) a proteinem M (membránovým protein M). Za indukci torby protilátek je zodpovědný protein E. Tento protein nese pravděpodobně vazebné místo pro buněčné receptory. Virus je termolabilní, je ničen při teplotě 65 °C po 30 minutách a při pasterizaci.

Virus proniká do kůže člověka při sání infikovaným klíštětem. K replikaci viru dochází v Langerhansových buňkách epidermis, odtud se agens dostane do lymfatických uzlin, kde probíhá intenzivní množení a šíření do dalších lymfatických tkání. Po alimentárním přenosu se virus množí v lymfatické tkáni gastrointestinálního traktu- Payerských plaků. Po pomožení v lymfatické tkáni se dostává do krevního oběhu a je ho možné izolovat z krve. Krevní cestou proniká virus přes kapiláry plexus chorioides do mozkových komor a k mozkovým plenám. Tato viremická fáze je spojena se vzestupem teploty a trvá většinou 2-7 dní. Současně dochází k tvorbě protilátek, ke vzniku buněčné imunity. Někdy lze dokázat autoimunitní reakci na komponenty centrální i periferní nervové tkáně, jako projev přecitlivělosti na produkty orgánového poškození (vznik polyradikuloneuritidy typu Guillain-Barre). Onemocnění zanechává dlouhodobou imunitu. CNS není jediným místem v organizmu, kde se virus množí, z hlediska onemocnění je však místem nejdůležitějším.

Dominantní nervové příznaky jsou spojeny s replikací viru v nervovém systému. Kromě tohoto faktoru se v rozvoji orgánových změn mohou uplatňovat i imunopatologické reakce, které zhoršují prognózu onemocnění.

Po vymizení viru z krevního řečiště teplota klesá. Po odeznění této fáze nastává období klidu, kdy onemocnění může skončit. Druhá horečnatá fáze se objevuje v souvislosti se vznikem meningitidy, meningoencefalitidy až panencefalidy v souvislosti s přestupem infekce z mozkových kapilár do mikrogliie. K množení dochází ve všech buňkách CNS. Pro virus je charakteristická základní schopnost uchovávání v hematofágních členovcích a jeho přenos na obratlovce. Tento způsob přenosu je horizontální a probíhá tak, že členovec nasaje krev infikovaného zvířete. Virus se nejprve pomnoží ve stěně trávicího traktu členovce, pronikne do tělní dutiny a hemolymfou je zanesen do různých orgánů, kde se dále pomnožuje. Při sání na dalším hostiteli se pak virus slinami členovce dostává do nového hostitelského organismu. Kromě toho byl prokázán i vertikální přenos v členovci, kdy virus je transstadiálně a transovariálně případně kopulací přenášen v průběhu vývoje vektoru. Prokázán byl také přenos z jednoho klíštěte na druhé při společném sání na neviremickém hostiteli<sup>(3)</sup>. Za základní podmínku úspěšné cirkulace viru se považuje existence hostitele reagujícího na nákazu virem dostatečně vysokou virémií. Významným činitelem pro přenos jsou sliny klíšťat, jimiž je virus přenášen.

## **2.2 Vektor přenosu a rezervoár nákazy**

Rezervoárem jsou převážně lesní a polní hlodavci ( myši, veverky, zajíci), divoce žijící zvířata (jezevec, liška, srnec, králík, kuna i vysoká zvěř, ptáci a plazi) a z domácích zvířat pak ovce, kozy, hovězí dobytek na nichž parazitují klíšťata nebo jejich vývojové formy. Nakažlivost těchto zvířat trvá několik dní. Dalším rezervoárem a zároveň vektorem je klíště, které nasaje infikovanou krev a pak je infekční doživotně, což je okolo 3 let. V našich podmínkách je to klíště obecné *Ixodes ricinus*, které se vyskytuje od Skandinávie, přes britské ostrovy, oblast severní Afriky (Maroko Tunisko), střední Evropu až na východ ke Kaspickému moři.

Vývoj klíštěte od vajíčka přes larvu a nymfu do dospělého (imago) trvá dva i více let. Každé z uvedených vývojových stadií se živí krví dočasného hostitele a saje pouze jednou. U dospělých jedinců saje krev jen samička po dobu asi jednoho týdne, někdy i déle. Během sání zvětšují svůj objem 100 až 200 krát a nasají asi 5 ml krve. Poté na podzim kopuluje. Sameček po kopulaci hyne a samička prožívá zimu pod listím na zemi. Když na jaře stoupne teplota na 4 stupně, snese kolem 2000-5000 vajíček a poté hyne. Většina vajec se stane obětí predátorů a jen asi z 5 % se za měsíc vyvinou šestinohé larvy. Ty jsou velmi drobné a téměř průhledné, měřící méně než 2 nm. Vylézají z trávy do výše 10 cm. Larvy vnímají chvění trávy, a když pod nimi probíhají drobní hlodavci, plazi či ptáci, padají a ně a sají krev. Desítky jich bývá přisátých na lesních myšovitých hlodacích kolem očí a řitního otvoru. Po nasycení (několikadenním sání většinou 3-4 dny) kdy zvětší svůj objem asi deset krát, padají na zem kde asi jen 10% z nich přežije. Ty se pak za 9-12 měsíců přemění na osminohé nymfy, které se již velmi podobají drobným klíšťatům a vylézají na byliny do výše asi 30 cm. Jen asi polovina nymf prožije dlouhé čekání až několik dní, týdnů či měsíců, než se budou moci přisát na nějaké savce včetně člověka. Pokud se na takovém hostiteli uchytí, opět sají jeho krev, po nasycení odpadnou na zem a pod listím se asi polovina z nich přemění za 3-6 měsíců s dospělá klíšťata (větší samičky-4mm či menší samečky-2,5 mm). Tisíců vajíček se tedy po dvou nebo více letech vyvine 5-10 dospělých klíšťat. Bodací ústrojí klíštěte a jeho vývojových forem je opatřeno zpětnými háčky, které znesnadňují zpětné vytažení. Slina klíštěte, která se dostává do rány, obsahuje různé patogeny (virus KME, borelie, franciscely, ehrlichie, babezie) ale i četné farmakologicky účinné látky, které působí antikoagulačně, imunosupresivně, analgeticky (proto přisátí klíštěte necítíme), toxické látky které mohou způsobit tzv. klíštěcí obrnu, dále látku zvanou cement, která ztuhne a znemožňuje vytažení přisátého klíštěte, ale spontánně se uvolní pokud je klíště již nasáté. Promořenost klíšťat a jejich vývojových forem virem klíšťové meningoencefalitidy je v endemických oblastech okolo 0,1-0,5%. Virus se přenáší jak transstadiálně tak transovariálně.

Klíšťová encefalitida je onemocnění s přírodní ohniskovostí, která je charakterizována 5 komponentami:

1. Vyvolavatelem je neurotropní virus
2. rezervoárem jsou drobní hlodavci
3. pro cirkulaci viru v přírodě jsou důležití přenašeči
4. biotopem je životní prostředí, ve kterém je umožněno přetrvávání infekce, jsou o zvláště smíšené a jehličnaté lesy
5. podmínky prostředí, tj. teplé a vlhké letní období, jedná se o sezónní onemocnění (květen-říjen)

Flavivirus, který vyvolává středoevropskou klíšťovou meningoencefalitidu je velmi blízce příbuzný virům ruské jaro-letní a japonské encefalitidy. Virus je přenášen nejen prostřednictvím klíšťat na lesní a polní hlodavce, na divoce žijící a domácí zvířata pasoucí se ve volné přírodě, které se stávají přirozeným zdrojem nákazy, ale zdrojem nákazy může být i kontaminované nepasterizované kozí či ovčí mléko a mléčné výrobky (infikované asymptomatické pasoucí se zvířata, které ve viremické fázi vylučují virus mlékem). Virus se však ničí pasterizací při teplotě 75-80 stupňů Celsia a to již za deset sekund. Známý je případ epidemie ze slovenské Rožňavy, kde v roce 1951 onemocnělo na 600 lidí v důsledku konzumace infikovaného mléka (9). Virus je totiž odolný k nízkému pH a kyselá žaludeční šťáva ho neničí. V roce 1999 bylo na Vsetínsku diagnostikováno 22 případů, u nichž k nakažení došlo v důsledku pozření ovčího sýra. Nemoci, u nichž došlo k přenosu alimentární cestou, mají zpravidla lehčí průběh. Infikované klíště přenáší infekci na člověka sáním, infekci mohou přenést i vývojová stadia klíštěte (larva, nymfa).

### **2.3 Klinický obraz**

Středoevropská klíšťová encefalitida je naší nejzávažnější neuroinfekcí a v našich podmínkách. Inkubační doba onemocnění je 7-14 dnů, klinický obraz je s typickým dvoufázovým průběhem po němž následuje období rekonvalescence. Běžně však není známo, že v porovnání s počtem infikovaných poměrně převažuje inaparentní průběh nemoci, který je podle některých zdrojů přítomen až u 90 procent infikovaných. První fáze onemocnění se projevuje necharakteristickými chřipkovými příznaky, které přivedou pacienta ke praktickému lékaři, jako jsou únava, cefalgie, malátnost, myalgie, atalgie,

nauzea, horečka trvající 4-7 dnů, lumbargie, závratě, katar horních dýchacích cest. Toto období odpovídá viremické fázi infekci. V krevním obraze může být leukopenie ale i normální počet leukocytů, trombocytopenie nebo bicytopenie. Asi u 2/3 po této fázi dochází k uzdravení a pouze u 1/3 následuje období 4-14 dnů, kdy pacient nejeví žádné známky infekce a po jejich uplynutí nastupují známky poškození CNS s horečkou. II. Fáze onemocnění je u nás mnohem častější. Táto druhá fáze má 5 klinických forem

1. inaparentní - bezpříznaková forma
2. abortivní forma
3. meningitická forma
4. meningoencefalitická forma
5. meningoencefalomyelitická a bulbární forma, která je ze všech forem nejtěžší.

U inaparentní, bezpříznakové formy po přísátí klíštěte nedochází ke klinickým příznakům, dochází však k vzestupu specifických protilátek, které se laboratorně prokážou.

U abortivní formy, která je spolu s inaparentní formou formou nejlehčí, prodělá nemocný pouze první fázi onemocnění, nemoc již dále nepokračuje.

Nejčastější a nejtypičtější variantou klíšťové meningitidy je forma meningitická, respektive meningoencefalitická, mezi nimiž existuje plynulý přechod. Ke chřipkovým příznakům a cefalgii se přidávají příznaky meningeálního syndromu, případně nervová symptomatologie. Jedná se o bolesti hlavy, cerebelární syndrom (zejména neocerebelární syndrom s poruchami taxie, hypermetrie, adiadochokinezu), centrální parézy a různě vyjadřené závratě (centrálního typu), často provázené nystagmem. Horečka, cefalgie, zvracení, světloplachost, nechutenství jsou nejčastějšími stížnostmi. Nemocní vypovídají o začátku nemoci pomalu, s přestávkami, často nesouvisle. Typický obraz encefalitidy doplňuje rychlý třes (familiárního typu), který má poněkud hrubší charakter a je patrný v těžších případech na akrech horních končetin, víčkách, ale i jazyku a dolní čelisti. Jinak může být postižena kterákoliv oblast CNS. Porucha vědomí koreluje s tíží postižení a v nejtěžších případech je pacient v komatu. Prakticky veškeré klinické příznaky se rozvíjejí během horeček, jejich výskyt koreluje s aktivitou onemocnění a dá se s velkou pravděpodobností říci, že pacient

je po poklesu teplot mimo hlavní nebezpečí. U meningoencefalitické formy se objevuje dezorientace, delírium, poruchy spánku ve smyslu hypersomie, ale i inverzní typ spánku, poruchy vědomí, lehká afázie, poruchy paměti a koncentrace, lehký extrapyramidový syndrom (klidový třes, hypomimie, extrapyramidové reflexy), postižení hlavových nervů (VII, IV, VI) které se objevuje v akutním stadiu, horečnatém stadiu druhé fáze nemoci. Nejčastější je obrna lícního nervu, která se projeví většinou jednostrannou sníženou pohyblivostí ústního koutku, sníženou pohyblivostí očních víček, nemocný nedovede svraštit čelo (tzv. periferní obrna lícního nervu). Centrální obrna se projeví jen nepohyblivostí ústního koutku. Obrny jsou většinou jednostranné, oboustranné se vyskytují jen u velmi těžkých průběhů nepříznivým zakončením. Obrny okohybných nervů (n.III- nervus oculomotorius, n. VI. – nervus abducens) se projeví poklesem horního víčka, poruchou pohybu postiženého bulbu směrem nahoru a dolů, poruchou bulbu směrem nazálním ( n.III ), poruchou pohybu bulbu směrem temporálním ( n. VI), nemocní udávají dvojité vidění vyvolané stabizmem diverergentním nebo konvergentním. Postižení vestibulárního systému se projevuje nystagmem různého charakteru ( I. až III. stupně ) nemocní udávají závratě až s tendencí k pádům zejména při stožení se zavřenýma očima. Postižení postranního systému hlavových nervů ( nervus glossopharyngeus, nervus vagus, nervus accessorius) se projeví poruchou motoriky v oblasti měkkého patra ( deviace uvuly ), oblouků patrových, faryngu, laryngu. Nemocný má potíže s polykáním, řeč je chraptivá, nazální. Jsou popisovány i obrny nervus hypoglossus, které se projevují poruchou hybnosti jazyka, jazyk je odchýlen špičkou ke straně postižené, postižení mozečku s mozečkovými příznaky, mezencefalický syndrom, vzácně pyramidový syndrom. Zvláštností u klíšťové encefalitidy je současná kombinace mozečkových a extrapyramidových příznaků.

Meningoencefalomyelitická forma vykazuje největší postižení v oblasti C 5-7 a L 2-4, v oblasti předních rohů míšních ( motorické gangliové buňky) a z toho vyplývající obrny končetin, které mají chabý charakter a jsou převážně jednostranné příznaky. Nejčastější je obrna humeroskapulárního pletence, ojedinele symetrické parézy a kvadruparézy, nebo Landryho vzestupná obrna. Dochází ke snížení svalové síly končetiny až k úplné nehybnosti, která je



následována rychlou atrofií svalstva. Je zcela výjimečně dochází pouze k akrálním obrnám a atrofiím svalů ručních svalů ( s výjimkou těžkých plegií celé horní končetiny).

Obrny hlavových nervů i obrny končetin se mohou objevit jak v akutní, febrilní fázi, tak i po poklesu teplot k normálu, nebo i době po propuštění nemocného z nemocničního léčení (pozdní obrny) po třech týdnech.

V případě bulbocervikální formy<sup>(4)</sup> jsou zasažena důležitá centra v oblasti prodloužený míchy a dochází ke smrti.

V dalším průběhu nemoci po přijetí do nemocnice ustupují subjektivní příznaky- bolesti hlavy do 3 až 7 dní, nauzea a zvracení do 1-3 dní, celková slabost většinou do 10 dní u starších nemocných může přetrvávat déle. Pocit závratí se upravuje do 7-10 stejně i poruchy spánku.

Z objektivních příznaků horečky ustupují během 5 až 6 dnů a poruchy vědomí se upravují za několik málo dní. Meningeální příznaky ustupují během 7-14 dnů, jen u některých nemocných mohou přetrvávat déle. Třesy rukou a očních víček, někdy i obličejového svalstva se upravují většinou do 14 dnů, k úpravě taxy dochází pravidelně do 14 dnů a právě tak mizí i vestibulární nystagmus. Poruchy močení upravují se během 4 až 8 dní, výjimečně mohou však přetrvávat až do 4 týdnů.

Asi u 11% nemocných se objevují chabé obrny končetin s naprostou převahou horních končetin s postižením pletence pažního, periferní neuritidy, polyradikuloneuritidy typu Guillain Barre. Obrny hlavových nervů se objevují převážně ve febrilní fázi nemoci. Zatímco obrny končetin ustupují velmi pomalu, dle vážnosti postižení po dobu týdnů až měsíců, nebo i zůstávají stacionární, obrny mozkových nervů ustupují velmi rychle (n.IX., n.X., n. XI) ostatní se upravují až po dlouhé době (n.VII., n. VIII., n. III) nebo se vůbec neupraví ( n. VIII).

Neuritidy a polyradikuloneuritidy, které se považují za následek autoimunitních reakcí organismu, se upravují za různě dlouhou dobu několika týdnů až měsíců vcelku s dobrou prognózou.

Objektivní příznaky v průběhu klíšťové encefalitidy u cca 633 nemocných <sup>(6)</sup>

<b>Objektivní příznaky</b>	<b>Častost příznaků v %</b>
Meningeální příznaky	96
Horečky přes 38	60,5
Horečky do 38	35
Normální teplota	4,5
Vědomí normální	75,8
Mozečkové příznaky	75,2
Extrapiramidální třes	74,5
Vestibulární nystagmus	30
Bradypsychie	23
Obrny končetin; trupů a hlavových nervů; periferní neuritidy; polyradikuloneuritidy typu G.B.	12,6
Poruchy močení	2
Somnolence	0,8
Bezvědomí	0,4

Subjektivní příznaky v průběhu klíšťové encefalitidy u cca 633 nemocných <sup>(6)</sup>

<b>Subjektivní příznaky</b>	<b>Častost příznaků v %</b>
Bolesti hlavy	66,5
Únavnost	42,1
Nevolnost	11
Zvracení	10,5
Nauzea	10,3
Photophobie	9,6
Poruchy spánku	9,3
Bolesti břicha	8,8
Nechutenství	6,8
Diplopia	1
Křeče	0,3
Průjem	0,3

Doba nemocničního léčení obnáší nejméně 3 týdny, u protražovaných případů až 4týdny. Kratší hospitalizace je u dětí, u kterých probíhá onemocnění lehčeji. Nemocní s obrnami vyžadují dlouhodobé rehabilitační léčení ve specializovaných ústavech. Všem nemocným je po propuštění doporučený doma klid na lůžku po dobu jednoho týdne, ve druhém tnu povolujeme již pohyb po pokoji a teprve po třetím týdnu po propuštění mohou vykonávat malé, krátké procházky za příznivého počasí.

Průběh klíšťové encefalitidy je individuální. Každý pacient vyžaduje různě dlouhou dobu rekonvalescence. Po překonání těžkého průběhu nemoci mohou přetrvávat nervové poruchy motorické-spastické, méně často chabé parézy. Rekonvalescence a tím i pracovní neschopnost trvá dle průběhu onemocnění od 6 do 10 týdnů po propuštění z lůžkového léčení. I po této době si asi 10% nemocných stěžuje na subjektivní potíže jako jsou častější bolesti hlavy, fyzickou i psychickou únavnost, poruchy spánku spíše ve smyslu hypersomnie, třes, poruchy psychické koncentrace, emotivní labilitu a další ( často ve věkové skupině nad 65 let). Je to takzvaný postencefalitický neboli pseudoneurastenický syndrom. Uvedené symptomy zatěžují pacienty mnohem více než lehčí paréza, neboť jim brání ve specificky lidském způsobu existence. Jsou případy kdy posudkový lékaři odmítají uznat uvedené následky za práci limitující. Dalším důležitým aspektem je, že neexistuje způsob jako uvedený syndrom medikamentózně léčit., neboť nootropika a ostatní léky mají jen omezený efekt na CNS. Můžou zůstat i trvalé následky nemoci, které jsou důvodem invalidity. Je vhodné doporučit postupně stále se zvyšující zátěž. Rekonvalescence trvá asi 3-6 měsíců, s přihlédnutím na tíži nemoci. Předčasné pracovní nasazení může vést k opětovnému zhoršení stavu a ve spojení s organicky podmíněnými emotivními a osobnostními změnami celý průběh rekonvalescence jen prodloužit. Rehabilitace hybných poruch je stejná jako u jiných paretických onemocnění. Prognóza je celkem dobrá, letalita 1-2 %, asi u 3-11% pacientů se objevují trvalé obrny a atrofie, u 10-20% pacientů bývají dlouhodobé nebo trvalé neuropsychické potíže. Smrtnost onemocnění je méně než 1%.

Obtíže pacientů po prodělané KE (retrospektivní studie 493 nemocných) <sup>(8)</sup>

Bolest hlavy	69%
Třes	54%
Poruchy spánku	33%
Závratě	31%
Pseudoneurastenický syndrom	24%
Rekonvalescence	82,3 ± 74,3 dní

Výsledný stav po prodělané KE (retrospektivní studie 493 nemocných) <sup>(8)</sup>

Úmrtí	0,6%
Invalidní důchod	1,2%
Jiné trvalé následky	4,0%
• neurastenie	54%
• trvající obrna	23%
• vážnější psychická porucha	12%
• poruchy sluchu	8%
• těžké závratě apod.	4%

Diagnóza je založená na epidemiologické souvislosti jako je pobyt v endemické oblasti a přisátí klíštěte, a na klinickém obraze často dvoufázovým.

V diferenciální diagnostice je třeba brát v úvahu lymeskou boreliózu, enterovirové infekce a i jiné sezónní meningitidy ( parotitis sine parotitide), chlamydiové infekce (ornitózy) a podobně.

Na klíšťovu encefalitidu se v dětském věku myslí málo. Výsledky sérologického vyšetření bývají někdy překvapením pro lékaře, který léčí v letních měsících akutní horečnatý infekční onemocnění a předpokládá běžnou etiologii horečnatých onemocnění, jako akutní faryngitidu, katarální angínu apod. V dětském věku je onemocnění častěji provázeno postižením mening s různě intenzivně vyjádřeným pozitivním meningeálním syndromem. Klinická forma nemoci není tak jednoznačná v porovnání s průběhem klíšťové encefalitidy u dospělých. Onemocnění probíhá příznivě, bez následků. U dětí do 5 let věku je výskyt méně častý (v průměru 2,6 na 100 tisíc dětí v této věkové skupině).

#### **2.4 Laboratorní výsledky a diagnóza**

Při vyšetření mozkomíšního moku lumbální punkcí je mok čirý až lehce zamžený a vytéká pod zvýšeným tlakem. Zcela na počátku nemoci zjišťujeme zvýšený počet elementů, kde mohou mít i převahu granulocyty. Později se změní převaha

granulocytů v převahu lymfocytů, zvýšená je bílkovina, hladiny glukózy a chloru jsou normální. Etiologickou diagnózu velmi dobře ozřejmuje sérologická reakce – sérumneuralizační test, průkaz hemaglutinačně inhibujících protilátek, komplementfixační reakce, pozitivní průkaz specifických protilátek IgM a IgG metodou ELISA, které jsou v krvi přítomny na začátku 2. fáze onemocnění. Rychlá diagnostika se opírá o nepřímou imunofluorescenci, která je časně pozitivní. Izolace viru je velmi náročná proto se běžně neprovádí. V krevním obraze leukocytóza, lehce zvýšena sedimentace, na EEG jsou patrné změny.

## **2.5 Terapie**

Je symptomatická, podpůrná a intenzivní dle formy, nejdůležitější je klidový režim (psychický i fyzický klid) po dobu 7-10 dnů. Nemocný se nesmí pokoušet vstávat ani posazovat. Ranní toaleta musí být provedena sestrou na lůžku vleže, hygienické potřeby musí být rovněž vykonávány na lůžku. Klidový režim zkracuje jak dobu akutní fáze, tak frekvenci s tíži následků. Nedodrží-li nemocný klid na lůžku dochází k zhoršení celkového stavu, obnově horeček, bolestí hlavy a někdy i ke vzniku obrn. Nezbytná je léčba edému mozku. U lehčích forem má dobrý efekt frakcionované podávání hypertonických roztoků jako je manitol. V těžkých případech se používá aplikace kortikosteroidů – dexametazon, které mají jak antiedematózní tak protizánětlivý efekt u případů s vystupňovanou imunopatologickou reakcí. Úspěch protiedematózní léčby je často tak markantní, že u nemocného během 24-36 hodin ustoupí většina subjektivních potíží a nemocný se mylně domnívá, že nemusí dodržovat již dříve uvedené zásady a často si vyprovokuje zhoršení až vznik obrny. Další nezbytnou součástí terapie je léčba bolesti (analgetika), korekce spánku, eventuálně podpůrná psychotropní léčba. Klíšťová encefalitida je způsobena virem, proto ji nelze léčit pomocí antibiotik. Základem léčby je klid na lůžku, podávání vitamínů (C a skupiny B per os nebo intramuskulárně nebo i v kapacích infuzích) a léků tlumících horečku (antipyretika), zánět a zvracení. Při zvracení se podávají tekutiny v kapacích infúzi. Omezení tělesné aktivity je důležitým předpokladem úspěšného uzdravení. Fyzická aktivita v průběhu choroby zvyšuje intenzitu obtíží a riziko trvalého poškození nervového systému.

## 2.6 Prevence

### **Specifická profylaxe**

V zemích kde se vyskytovala a dosud často vyskytuje klíšťová meningoencefalitida, byly brzy po poznání původce infekce zahájeny pokusy o přípravu účinné vakcíny. V bývalém SSSR byla první vakcína, která měla chránit před jaro-letní encefalitidou, připravenou Smorodincevem v roce 1941. Šlo o živou atenuovanou očkovací látku, po jejíž aplikaci se sice vytvářely protilátky, ale byly popsány časté nežádoucí účinky a proto nenašla velké uplatnění. Po to bylo i po podání Iljenkovy atenuované vakcíny z roku 1959. Úspěšnější byla Semjonova inaktivovaná vakcína z roku 1964, která byla připravena modifikací experimentální vakcíny proti klíšťové meningoencefalitidě českých vojenských virologů Daneše a Bendy<sup>(2)</sup>. V letech 1960- 1962 se těmto virologům podařilo pomnožit virus z pasáží na myších mozcích na kuřecích embryích. Získaná virová suspenze byla po promytí inaktivována formaldehydem, vysycena a jako adjuvans přidán hydroxid hlinitý a lidský albumin. Pokusy na myších a na dobrovolnících prokázaly dobrou tvorbu protilátek, ale pro nezáměr firem pro její výrobu nebyla výroba vakcíny zahájena. V šedesátých letech byl nejvyšší počet onemocnění v Rakousku kde bylo ročně hospitalizováno kolem 700 pacientů. V roce 1971 byl ve virologickém ústavu vídeňské univerzity Kunzem a Hofmannem<sup>(10)</sup> připraven výzkumný projekt na přípravu očkovací látky. Protože v Rakousku nebylo v té době pracoviště, které by mohlo vyrobit očkovací látku menší množství, navázali autoři spolupráci s Keppiem z Research Establishment v port Down v Anglii. Z klíšťat sebraných u obce Neudörfel izolovaly viry klíšťové meningoencefalitidy, které pomnožili na buňkách z kuřecích embryí. Chromatograficky provedli purifikaci získané virové suspenze, viry inaktivovali formalinem a jako adjuvans přidali hydroxid hlinitý. Na začátku roku 1973 byla připravena první malá série experimentální očkovací látky. Prvně se očkovali sami autoři očkovací látky a pak dalších 81 dobrovolníků. Aplikovali se tři dávky v intervalech 0-28 dní a třetí dávka za 7-9 měsíců. Došlo k úspěšné sérokonverzi (po třetí dávce 98%), a tak během let 1974-75 bylo očkováno kolem 30 000 osob a byl prokázán významný protektivní účinek. Výrobu vakcíny přebrala firma

Immuno, nyní Baxter Immuno, a v roce 1976 již byla v Rakousku distribuována pod názvem FSME-Immun Inject ( Fruh-Sommer-Meningo-Encephalitis). Během dalších let byly vlastnosti vakcíny vylepšovány její dokonalejší purifikací, vypuštěním thiomersalu a ponecháním lidského albuminu jako stabilizátoru. Takto připravená očkovací látka je bezpečná, imunogenní, s minimem nežádoucích účinků. Do poloviny roku 2005 bylo distribuováno více než 80 miliónů dávek. Pro děti a mladistvé se vyrábí FSME-Immun 0,25 ml Junior. V Německu v roce 1989 Klockmann se spolupracovníky <sup>(11)</sup> u firmy Behring , nyní Chiron Vaccines, z viru klíšťové meningoencefalitidy označeného K23 připravili po 200 pasážích na buňkách z kuřecích embryí novou vakcínu označenou jako Encepur, při níž jako stabilizátor použili polygelin. Vyzkoušeli, že tahle vakcína chrání jak před infekcí způsobenou viry klíšťové meningoencefalitidy západního tak východního typu <sup>(11)</sup>. Zjistili nejvhodnější dávku pro dospělé a ověřili že poloviční dávka u dětí do 12 let vyvolá shodnou imunogenní reakci jako dvojnásobná dávka u dospělých. V roce 1996 byla připravena první pediatrická forma Encepuru <sup>(5)</sup> .Vakcína FSME-Immun 0,5 ml obsahuje 2,0-3,5 ng antigenu z viru kmene Neudörfl a jako stabilizátor lidský albumin. Vakcína Encepur 0,5 ml obsahuje 1,5 ng antigenu z viru kmene K23 a neobsahuje žádný stabilizátor. Pediatrická verze obou typů očkovacích látek v 0,25 ml obsahují polovinu dospělé dávky. Protektivní efekt obou vakcín je shodný, proto je možné je v průběhu očkování zaměnit. Při urychleném očkování se u FSME-Immun doporučuje aplikovat ve dny 0 a 14, třetí dávku za 5-12 měsíců po druhé dávce, další za 3 roky po třetí a pak každých 3-5 let. Encepur se při zrychleném schématu podává ve dnech 1-7-21, první booster dávka za 12-18 měsíců a pak každých 3-5 let. Očkovat se může po celý rok. Lepší je ale nechat se očkovat v chladnějších měsících roku, kdy ještě klíšťata nejsou aktivní, aby si tělo stihlo vytvořit protilátky. Doporučuje se očkování ještě před létem, aby tělo mělo dostatek času na vytvoření protilátek. Nicméně všeobecně platí, že očkovat je možné kdykoliv během roku. Očkování se nemá nechávat na poslední chvíli před odjezdem do rizikových oblastí, třeba mít na paměti, že člověk je chráněn až za 14 dnů po aplikaci druhé dávky vakcíny a tak je tomu třeba přizpůsobit i schéma očkování. Očkování se doporučuje u lidí pracujících v rizikových profesích či

zabývajících se rizikovými činnostmi (např. tábory v přírodě). Zejména pokud jde o vysoce rizikové oblasti, za něž je považováno území, na němž podíl infikovaných klíšťat přesáhne obvyklé 1 % .U nás jsou dostupné ENCEPUR pro dospělé a děti, FSME IMMUN adult a junior. Vakcína se používá pro aktivní imunizaci dětí starších jednoho roku a dospělých osob. V případě potřeby při zvýšeném výskytu infikovaných klíšťat a zvýšeného rizika přenosu, je možné očkovat i děti mladší jednoho roku stejnou vakcínou. Postexpoziční profylaxe se obvykle nedoporučuje, protože protekce po očkování může být dosažena až několik dní po inkubační době onemocnění. Gamaglobulin je nutno aplikovat co nejdříve po přisátí klíštěte. Do 48 hodin po jeho přisátí se aplikuje 0,1 ml/kg hmotnosti i.m., v době od 48 do 96 hodin se aplikuje 0,2 ml/kg i.m. Po uplynutí 4 dnů se aplikace gamaglobulinu již nedoporučuje ( možno nepříznivého ovlivnění případného průběhu nemoci). Specifický imunoglobulin lze též použít jako preexpoziční profylaxi klíšťové encefalitidy v dávce 0,05 ml/kg hmotnosti i.m. Ochrana před infekcí nastává již během 24 hodin a trvá přibližně 4 týdny.

Základní očkovací schéma je prováděna třemi dávkami: I.dávka, za 1-3 měsíce II.dávka a III. za 9-12 měsíců – pomalé očkovací schéma. Dosažení úplné ochrany vůči klíšťové encefalitidě je časově náročné a proto existuje alternativní způsob očkování podle tzv.zrychleného schématu , kdy druhá dávka se podává po 14 dnech, což u očkované osoby zajistí rychlé vytvoření séroprotekce. Tyto osoby jsou do jednoho měsíce po očkování dvěma dávkami krátkodobě chráněny (tj. po dobu 6-12 měsíců) vůči klíšťové encefalitidě. Pro vytvoření dlouhodobé ochrany se podává třetí dávka po 9-12 měsících. Jiné tzv. zkrácené schéma očkování je tvořeno třemi dávkami, které se podávají po 7 dnech a po 14 dnech. U osob s imunodeficiencí nebo osob starších 60 let se doporučuje rozšířit základní očkování o jednu dávku navíc, pokud nebyla dosažena dostatečná séroprotekce. Boosterující imunizaci tvoří jedna vakcinační dávka podaná po 3-5 let. Toto očkování patří mezi očkování doporučené, které není hrazeno pojišťovnou, pouze některé zdravotní pojišťovny hradí minimálně jednu vakcinační dávku pro děti mladší 15 let.



Uvedené vakcíny jsou vhodné pouze pro oblasti střední Evropy. Tato vakcína nechrání vůči virovým encefalitidám, vyskytujícím se ve východní Evropě nebo Asii.

Klinické studie a lékařské zkušenosti nepotvrdily obavy z těžšího průběhu tohoto infekčního onemocnění, za předpokladu, že osoba byla krátce před přisátím infikovaného klíštěte neúplně očkována.

Kromě preventivního očkování inaktivovaným virem je možno využít tzv. pasivní imunizace. Při ní jsou pomocí injekce do těla vpraveny protilátky proti klíšťové encefalitidě. Tento způsob poskytuje pouze krátkodobou (cca 1 měsíc trvající) ochranu. Používá se krátce před pobytem v rizikových oblastech nebo do 48 hodin po přisátí klíštěte, které je podezřelé z infekce.

### **Normální schéma**

<b>Dávka</b>	<b>Interval</b>
<b>1.dávka</b>	<b>nejlépe v zimních měsících</b>
<b>2.dávka</b>	<b>za 1 - 3 měsíce po 1.dávce</b>
<b>3.dávka</b>	<b>za 9 - 12 měsíců po 2.dávce</b>

### **Zrychlené schéma**

<b>Dávka</b>	<b>Interval</b>
<b>1.dávka</b>	<b>kdykoli v průběhu roku</b>
<b>2.dávka</b>	<b>za 7 dní po 1.dávce</b>
<b>3.dávka</b>	<b>za -14 dní po 2.dávce</b>
<b>4.dávka</b>	<b>za 12 měsíců po 3.dávce</b>

### **Zásady při pohybu v příroda**

Riziko nákazy lze částečně snížit také dodržováním ochranných opatření při pohybu v lese: vhodný oděv - nejvhodnější je světlé oblečení s dlouhými nohavicemi a rukávy, pevnou obuv, ponožky a kalhoty stažené do ponožek. Nejlepší je hladký materiál, na kterém se klíště tak lehce neuchytí. Klíště se dostává nejčastěji na kůži těla ve štěrbině mez kalhotami a obuví a pak leze

směrem vzhůru do teplých a vlhkých míst. Je velmi citlivé na vyschnutí a proto pokud leze dlouho po oděvu nedostane se příliš vysoko, protože se pustí nebo odumře. Části těla je možno ošetřit repelentními přípravky, které odpuzují hmyz (Repelentní indulona, Off, Autan) a na oděv (okraje rukávů) insekticidy. Klíště neskáče na člověka ze stromů, naopak drží se při zemi do výšky maximálně jednoho metru. Nebezpečná jsou místa s nízkým porostem na krajích lesů, okolo cest a nesečené louky.

### **Manipulace s klíštětem**

Po návratu z lesa se převléknout, oděv vyřepat, je třeba několikrát za sebou pečlivě zkontrolovat pokožku, včetně vlasaté části hlavy. S každým klíštětem je nutné zacházet, jako by bylo nakažené. Před jakoukoliv manipulací je nejlepší použít jednorázové gumové rukavice, místo a klíště zakápnout alkoholovým dezinfekčním roztokem a počkat asi tři až pět minut. Alkohol je velmi účinný na virus a je schopen během krátké doby rozleptat jeho obálku a znehybnit ho. Klíště se odstraňuje zásadně v rukavicích a pomocí pinzety. V žádném případě se nesmí klíště rozmačkat (usmrčené klíště uvolňuje ze střevního obsahu viry a bakterie do krve člověka), není dobré mastit. Kůži je nutno předtím i potom důkladně desinfikovat. Klíště je třeba zachytit hned u kůže a kývavým pohybem, jej dostat ven. Pokud v ráně zůstane část klíštěte, pak není nutné volit radikální chirurgické řešení, ale místo ošetřit mastí s obsahem antibiotika a počkat na proces přirozené obrany organismu. Místo drobně zhnisá a zbytek klíštěte se tak vyloučí mimo kůži.

### **Domácí zvířata**

Denně kontrolovat domácí miláčky (kočky, psy), zda nemají klíště. Při odstraňování klíšťat z těla zvířat musíme dbát stejných pokynů jako při odstraňování klíšťat u lidí.

Je důležité si uvědomit že klíště může být přenašečem i jiných dosti závažných nemocí které vyžadují jinou léčbu, jako jsou lymeská borrelióza, tularémie, lidská granulocytární ehrlichioza.

## **Metodika práce**

Data epidemiologického výskytu klíšťové meningoencefalitidy na území České republiky za rok 2005 jsem získala z Českého zdravotního ústavu v programu EPIDAT. S poskytnutých materiálů jsem vytvořila tabulky a grafy v programu Microsoft Excel, aby jsem poskytla co nejjednodušší přehled endemických oblastí na našem území, kde se doporučuje preventivní očkování a počty pacientů v jednotlivých věkových kategoriích.

### **3. Výsledky výskyt v Evropě**

V Evropě prudce roste počet případů nebezpečné klíšťové encefalitidy. Za uplynulých 30 let se incidence signifikantně zvýšila o víc než 400 procent v jedenácti evropských zemích, přičemž loni se nakazilo více než 10 tisíc lidí. Hlavní příčinou je globální oteplování, jiné biologické/ ekologické a nebiologické faktory spolu s nárůstem cestovního ruchu do oblastí s vysokým rizikem nakažlivosti. Jak porovnáme roky 2004 / 2005 v Německu, tak zjistíme, že počet pacientů nakažených klíšťovou encefalitidou se zvýšil o 156% ( z 274 na 433 pacientů), ve Švýcarsku o 149% a v České republice o 127%. Podobné údaje získáváme i z ostatních krajin Evropy. Pobaltské státy jsou v současnosti nejendemickejšími územími v Evropě, kde se zaznamenává od 1000 do 2000 případů ročně. Nejvyšší incidence ve světě byla hlášena z Litvy – 26.9/100,000. V současnosti bylo nejvíc případů klíšťové encefalitidy u dětí zaznamenáno v Rusku, kde v některých regionech převyšovaly 26%.

Jedním z hlavních důvodů proč je nárůst klíšťové encefalitidy každým rokem vyšší je migrace obyvatelstva. Každoročně přes šedesát milion lidí z členských států Evropské Unie cestuje do endemických oblastí. Většina obyvatel z Evropských zemí s nízkou incidencí klíšťové encefalitidy není obeznámena s preventivním očkováním a následky.

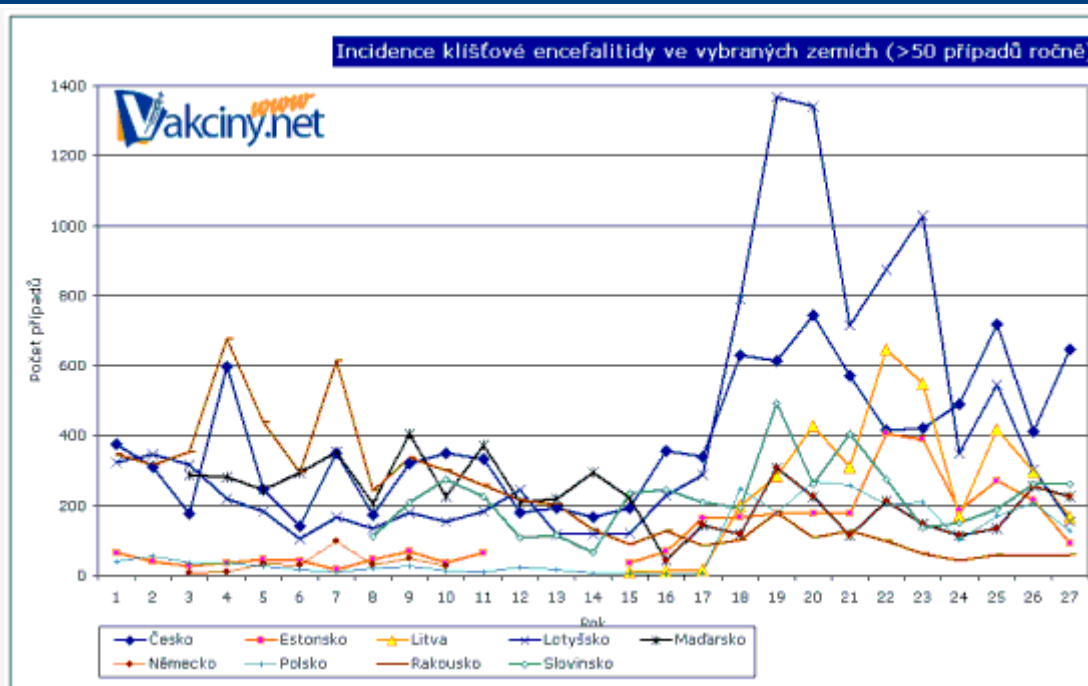
Jedním z dalších důvodů šíření viru jsou klimatické podmínky, které souvisí s globálním oteplováním a hlavně malou proočkovaností obyvatelstva. V Německu a v České republice má základní proočkování pod 10 procent populace<sup>(7)</sup>. Změny životního stylu, nošení lehkého módního oblečení při pobytu v přírodě a s narůstajícím trávením času v lesných prostranstvích jsou dalšími důvody expozice nákazy.

V Rakousku před 30 lety byla vyrobena vakcína proti klíšťové encefalitidě. V té době bylo na tuhle nemoc pohlíženo jako na nemoc týkající se výhradně lesních dělníků a pracovníků v polnohospodářství, a právě oni byli jako jediní očkováni touto účinnou vakcínou. Až později se zjistilo že to není nemoc výhradně této skupiny lidí, ale že může postihnout každého. Parlament a zdravotnické instituce

jako je Ministerstvo zdravotnictví ve spolupráci s farmaceuty, pojišťovny a výrobci vakcíny Baxter odsouhlasili na 25 let finanční podporu na výrobu vakcíny a pro obyvatelé Rakouska 30 procentní redukci. Velká kampaň a informovanost celé rakouské populace o nebezpečí nákazy, příznacích onemocnění a hlavně možnosti preventivního očkování byli právě důvodem snížení nemocnosti v Rakousku, kde bylo v před-imunizační éře každoročně hlášeno v průměru 700 případů a v roce 2005 to bylo jenom 100 a u dětí a mladistvých se onemocnění prakticky nevyskytovalo. Zahájením masivní kampaně bylo zvýšení počtu očkovaných Rakušanů ze 6% v roce 1980 na 87% v roce 2001. Toto drastické snížení nemocností by pravdaže nikdy bez spolupráce institucí a informovanosti nebylo možné, a program prevence v této krajině má pořád obrovskou podporu a cenu.

V grafu je zaznamenána incidence tohoto onemocnění ve vybraných státech středoevropského regionu, kde incidence dlouhodobě dosahuje vyšší počet než 50 případů onemocnění ročně

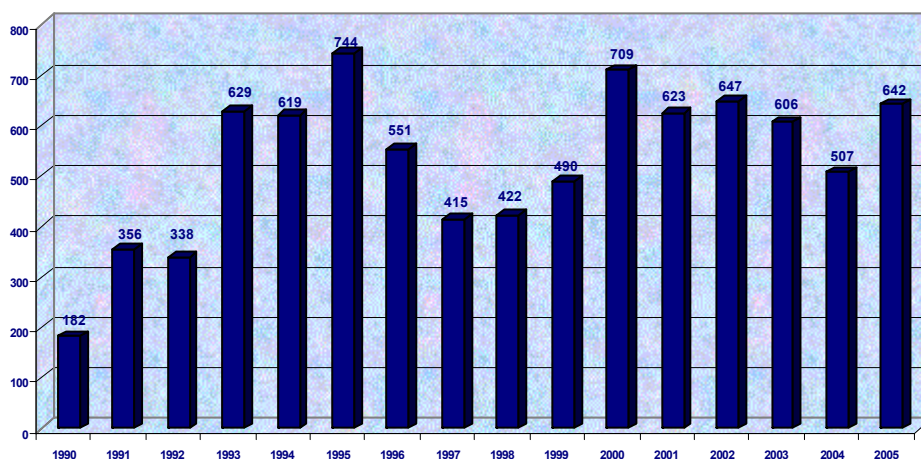
### Incidence klíšťové encefalitidy ve vybraných státech střední Evropy v letech 1976-2002



#### 4. Výsledky výskytu v České republice

Dne 30.8.2006 proběhla tisková konference na téma výskyt klíšťové encefalidity a očkování proti ní v České republice. Podle některých našich odborníků bylo letos zaznamenáno o několik desítek procent případů onemocnění klíšťovou encefalidou více než za stejné období v minulém roce. Přesto je počet případů prakticky ve shodě s uplynulými lety (obdobný počet byl zaznamenán v roce 1995 a 2000). Od ledna letošního roku bylo zaznamenáno celkem 349 případů tohoto onemocnění. V neprospěch České republiky je skutečnost, že za posledních 15 let je trend v počtu onemocnění stále mírně stoupající.

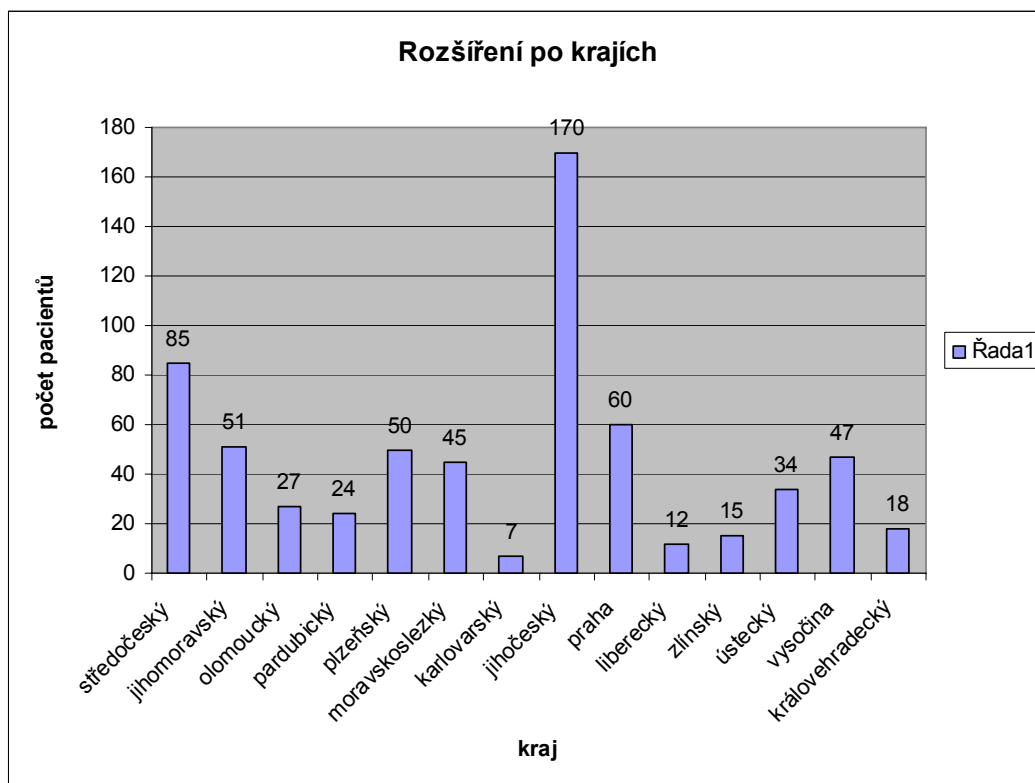
Klíšťová encefalitida v ČR v letech 1990 - 2005  
absolutní počet



Hlavním problémem je malé povědomí veřejnosti o nebezpečích, která může nemoc způsobit, Myslí si, že je nemoc neohrožuje, a odrazuje je i cena očkovací látky. Jedna dávka stojí zhruba 400 korun, přitom potřeba jsou tři v průběhu jednoho roku. Některé zdravotní pojišťovny hradí třetí dávku a přeočkování, většinou ale jen u dětí. To je možná jeden z důvodů, proč rodiče nechávají častěji naočkovat své děti než sami sebe, přestože následky a zdravotní důsledky tohoto onemocnění jsou významnější u dospělých osob než u dětí (závažnost nemoci u starších se projevuje vyšším počtem obtíží během akutní nemoci, dnů léčení na JIP, potřeby umělého dýchání, rehabilitace, výskytu obrn, dlouhodobých následků a úmrtí a dlouhodobým významným zhoršením kvality života). Proočkovanosť

populace v České republice je stále velmi nízká, pouze 5 až 15 procent, což je v porovnání s 88 procentní proočkovaností Rakušanů zanedbatelné. Rakušané jsou v Evropě vzorem pro země, kde by se měla četnost onemocnění snížit. V České republice se nechávají očkovat především lidé mladší 20 let, starší lidé o očkování velký zájem nemají.

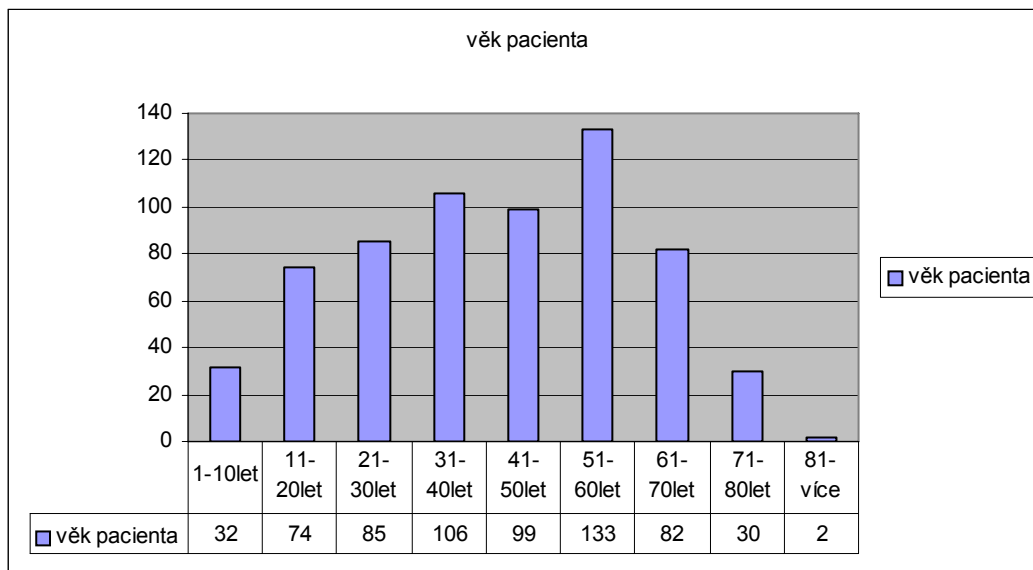
V České republice podobně jako v jiných zemích střední Evropy existují oblasti s vysokým i nízkým výskytem infikovaných klíšťat. Zatímco v Jihočeském kraji onemocnělo loni klíšťovou encefalitidou 170 lidí, v Karlovarském si tuto diagnózu vyslechlo jen sedm pacientů. Nejvíce nebezpečných klíšťat je kolem Českého Krumlova, Českých Budějovic, Strakonice, Prachatic, Jindřichova Hradce, Tábora, Písku a Klatov. Klíšťovým zánětem mozku jsou dále ohroženi lidé v jižních Čechách a v okolí Vltavy a Sázavy ve středních Čechách, v okolí Vranovské přehrady, Brna ze severních částí okresů Bruntál a Opava. Silný výskyt je patrný v Povltaví a na Plzeňsku. Častý je výskyt infikovaných klíšťat v povodí našich řek (Vltava, Sázava, Berounka), kde jsou rekreační střediska.



Rizikové jsou zejména listnaté nebo smíšené lesy s křovinným porostem (méně vhodné jsou jehličnaté lesy) v nižších nadmořských výškách asi do 800 m.n.m. i když dnes už i ve vyšších nadmořských výškách. V rizikových oblastech jsou nejvýhodnější podmínky na množení klíšťat – teplota mezi 14-23 °C, vlhkost mezi 80-90%, dostatečná vlhkost půdy, hojnost porostu, přítomnost hostitelských živočichů. Trvalý výskyt nákazy je v endemických oblastech patrně dán i omezeným životním prostorem drobných hlodavců, kteří jsou hlavním rezervoárem nákazy. Ptáci a větší savci mohou nákazu přenést do dalších, vzdálenějších oblastí. Jedinými oblastmi České republiky, ze kterých nebylo hlášeno žádné onemocnění klíšťovou encefalitidou, byly Turnovsko, Tachovsko a Sokolovsko. Sezóna tohoto onemocnění začíná na jaře a protáhnout se může až do konce podzimu. Tato nemoc má u nás dva sezónní vrcholy, jeden v červenci a druhý v září a říjnu. Souvisí to s aktivitou a množstvím klíšťat v přírodě, ale i počasím a množstvím hlodavců v předcházejícím roce. Klíšťata se v přírodě vyskytují od dubna do října. Nejvyššího počtu dosahují počátkem června. Pak postupně ubývají až do září, kdy nastupuje druhý vrchol. Uvádí se, že v ohnisech nákazy je infikováno jedno až pět klíšťat ze sta. Ani kousnutí infikovaným klíštětem ještě nemusí způsobit encefalitidu. Onemocnění se projeví jen asi u 30 až 40 procent infikovaných osob. Za větším počtem nakažených klíšťat stojí změny klimatických podmínek, které umožňují klíšťatům delší přežití. Problémem je ale i změna životního stylu obyvatel Evropy. V módě je velmi ležerní oblečení, které klíšťatům "hraje do not", a není pro ně problém uchytit se na lidském těle. Lékaře však trápí i stále větší chuť Evropanů pobývat ve volné přírodě. V ohrožení jsou především starší lidé. Zatímco u mladších je nemoc mírnější, starší lidé se z ní léčí hůře a nemoc může vést i k trvalému narušení kvality jejich života. Procento závažných průběhů a následků se zvyšuje s narůstajícím věkem a lidé starší 55 let tvoří zhruba třetinu všech nemocných.



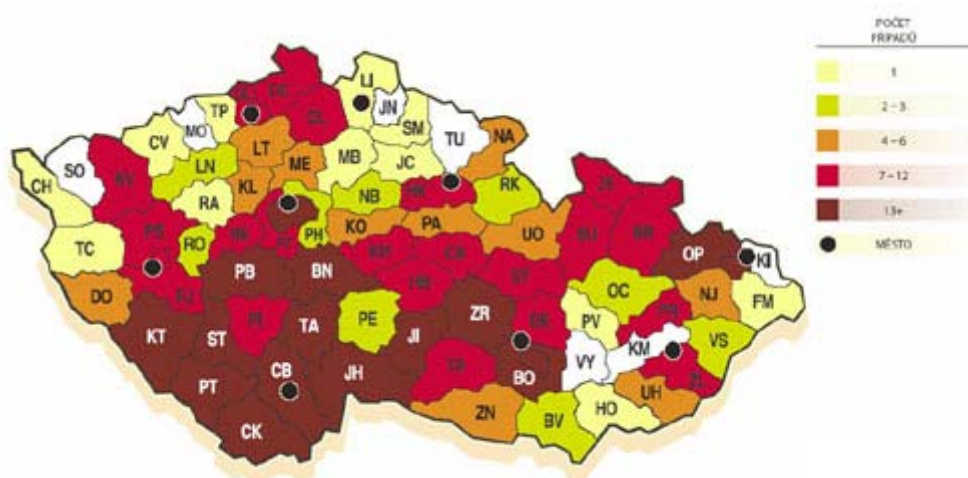
## Věkové rozložení klíšťové encefalitidy v ČR v roce 2005



V posledních letech dohází i u nás ke změně klimatických podmínek, které jsou ve prospěch množení klíšťat, což vede ve svém důsledku i k častějšímu výskytu infikovaných klíšťat ve výše položených oblastech (s vyšší nadmořskou výškou). Rovněž se prodlužuje časové období výskytu klíšťat. Proto je dnes třeba počítat s výskytem možných infikovaných klíšťat nejen v nížinách ale i ve středně položených oblastech. Horní hranice výskytu klíštěte *Ixodes ricinus* se mění v rámci jeho celoevropského areálu od severu k jihu v závislosti na geografické šířce a jí odpovídajícímu místnímu klimatu. Zatímco při severní hranici rozšíření (jižní Skandinávie, Finsko, Karélie – až k 63 °s.š.) se *I. ricinus* vyskytuje ve výškách blízkých úrovni moře, dosahuje na jihu Evropy do 1 500 – 2 000 m n.m. V našich podmínkách byla horní hranice zjištěna na úrovni 700 – 750 m n.m. na základě pracovních výsledků řady výzkumných pracovníků, jejichž sběry (pořízené vlajkováním v terénu i kontrolami teplokrevných hostitelů) pokryly prakticky celé území České republiky. Horní hranice výskytu *I. ricinus* byla samozřejmě i horní hranicí rizika nálezů přenášených klíšťaty. Tomu odpovídaly i registrované případy klíšťové encefalitidy. Na počátku 90. let došlo k prudkému nárůstu incidence klíšťové encefalitidy v celém areálu jejího výskytu a s určitými výkyvy se tento stav udržuje dodnes. Na celkovém vzestupu se podílel mj. i výskyt klíšťové encefalitidy v nových oblastech ležících nad dosud známou

výškovou hranicí přenašeče. V posledních dvou desetiletích došlo na území České republiky ke změnám vertikálního rozšíření klíštěte *I. ricinus* až do pásma 1 100 – 1 200 m n.m. Je to závažné zjištění, protože se tak značně rozšiřuje území, které je rizikové z hlediska výskytu nálezů přenášených klíšťaty. Navíc v tomto pásmu se nacházejí většinou krajinné typy a habitaty vhodné pro existenci klíšťat. Tyto podhorské a horské polohy jsou často využívány pro různé formy rekreace a dalších zájmových činností ve volné přírodě a to zejména v době maximální aktivity klíšťat. (Např. Krkonošský národní park navštíví ročně od června do září průměrně 2,3 mil. návštěvníků - údaj na základě statistik z období 2000-2002.) Je oprávněný předpoklad, že toto riziko může ještě vzrůstat s průběhem času, kdy pravděpodobně dojde k vytvoření pevnějších vazeb jak klíšťat, tak jimi přenášených patogenů do lokálních horských ekosystémů. Tyto aspekty by měly být respektovány také při úvahách, koho, kde a kdy očkovat proti klíšťové encefalitidě.

V loňském roce v České republice onemocnělo klíšťovou encefalitou 642 lidí, což je o 135 případů více než předchozí rok. Tři lidé na toto onemocnění zemřeli. Počet infikovaných se zvýšil v porovnání s rokem 2004 o pětinu. Z celkového počtu infikovaných bylo 381 mužů a 261 žen. Nejvíce postižených bylo ve věkové skupině 31-60 let. Nejpostiženější oblastí byl Jihočeský kraj (Budějovický) jako i v minulých letech, pak následoval Středočeský kraj, Praha, Jihomoravský, Plzeňský, Moravskoslezský kraj a Vysočina.



## Diskuse

Na základě zpracovaných výsledků z roku 2005 a ze statistik z minulých let se mi potvrdil můj předpoklad stoupající incidence klíšťové encefalitidy na našem území. Nárůst za poslední období souvisí s globálním oteplováním, což vytváří stále lepší podmínky pro množení klíšťat, hranice výskytu se posouvá stále do vyšších nadmořských výšek ( až do 1 100- 1 200 m.n.m) a značně se tak rozšiřuje území, které je rizikové z hlediska výskytu nákaz přenášených klíšťaty. V roce 1990 bylo na území České republiky zaznamenáno 182 nemocných, zatímco o deset let později to bylo již 709 nemocných. Minulý rok bylo zaznamenáno 642 nemocných s převahou mužského pohlaví, co může souviset s častějším pobytem a trávením volného času mužů v lesních oblastech, či v okolí řek a vodních nádrží a s převážně mužským koníčkem - rybařením. Největší skupinou nemocných (133) jsou lidé mezi 51.-60. rokem života a druhou nejpočetnější skupinou jsou lidé ve věku 31-50 let. To souvisí jednak s aktivitou lidí a trávením volného času pobytem v oblastech zvýšeného výskytu infikovaných klíšťat a s tím spojená turistika, rekreace v blízkosti vodních, popřípadě zahradničení. Nejdůležitějším faktorem je malá propaganda a informovanost české populace o možnostech prevence klíšťové encefalitidy. Základem je očkování, které rodiče preferují u svých dětí, kde ve věkové skupině od 1-10 let bylo za rok 2005 jen 32 hlášených případů, což je v porovnání s dospělou populací podstatný rozdíl. Je to i tím, že část vakcinace dětí je hrazena pojišťovnou a asi i tím, že rodiče více dbají o zdraví svých dětí než o své, i když následky klíšťové encefalitidy jsou podstatně horší u dospělých než u dětí, ale o tom naše veřejnost není dostatečně informována. Lidí ve věku nad 70 let bylo infikováno jen 32 což souvisí s menší mobilitou a s tím spojenou turistikou starších lidí, kteří se nakazili dle mého předpokladu při svých koníčcích jako je zahradničení.

S rozvojem cestovního ruchu se obyvatelé krajín s nízkou incidencí, neočkovaní a neobeznámení s možným výskytem infikovaných klíšťat v cílových rekreačních oblastech, často stávají obětí této nemoci

## **Závěr**

Klíšťová encefalitida je na území České republiky stále častějším onemocněním, hlavně ve věkové skupině od 50-60 let, s postižením převážně mužského pohlaví. Hlavní endemické oblasti jsou Jižní Čechy. Nejvíce promořené oblasti jsou kolem Českého Krumlova, Českých Budějovic, Strakonice, Prachatic, Jindřichova Hradce, Tábora, Písku a Klatov. Klíšťovým zánětem mozku jsou dále ohroženi lidé v okolí Vltavy a Sázavy ve středních Čechách, kde jsou rekreační střediska., v okolí Vranovské přehrady, Brna ze severních částí okresů Bruntál a Opava. Silný výskyt je patrný v Povolaví a na Plzeňsku.

U nás je stále velmi nízké povědomí nebezpečí této nemoci. V České republice je proočkovanost pod 10% a to i v endemických oblastech. Počet nových případů se každoročně pohybuje mezi 500-700. Pokud se nezvýší proočkovanost obyvatelstva v endemických oblastech a velkých městech jako je Praha, Brno, Plzeň, Ostrava, odkud občané do uvedených endemických oblastí jezdí za rekreací, nelze očekávat změnu uvedené nepříznivé situace.

## **Souhrn**

Encefalitidy vyvolané Arboviry mohou být přenášeny komáry či klíšťaty. V naší zeměpisné šíři je to klíšťova meningoencefalitida vyvolána Flavivirem, který je přenášen klíšťaty. Je to typicky dvou fázové onemocnění s převážným postižením centrálního nervového systému. První fáze většinou probíhá jako chřipkovité onemocnění, poté se může pacient uzdravit, nebo se dostane do druhé fáze onemocnění, které může být pro pacienta osudným svými postencefalitickými obtížemi a obrnami různého typu.

V Evropě má klíšťová encefalitida stále rostoucí tendenci, i když v některých státech jako je např. Rakousko se díky propagandě vakcinace výskyt onemocnění podstatně snížil. To se bohužel nedá říci o výskytu klíšťové meningoencefalitidy v České republice, kde počet nemocných stále narůstá a proočkovanost je stále velice nízká ( pod 10 %). Promořenosti území infikovanými klíšťaty napomáhají hlavně klimatické změny, které umožňují klíšťatům delší přežití. Problémem je ale i změna životního stylu obyvatel Evropy, hlavně cestování a pobývání ve volné přírodě bez vhodného oblečení.

## **Summary**

Encephalitides caused by arboviruses can be communicated by gnats or ticks. In our geographical latitude it is a tick-borne encephalitis caused by Flavivirus, which is communicated by ticks. It is a two-phase disease and it mainly attacks the central nervous system. The first phase course is usually very similar to influenzal disorder, after that the patient may either naturally recover or gets to the second phase, which can be lethal for him because of postencephalitis difficulties and various kinds of paralysis.

In Europe the tick-borne encephalitis has a growing tendency, but despite this fact for instance in Austria the occurrence of the tick-borne encephalitis has been rapidly reduced. Mainly because of the vaccination publicity campaign. Unfortunately it can not be said about Czech Republic, where there the total number of people being vaccinated against the tick-borne encephalitis is still below ten percent and the number of people being infected is still rising every year. The main reason of the areas being infested with ticks is the climate changing in recent years and that is what helps the ticks to live a longer life. The other problem is also a change of a life style among Europeans, mainly travelling and living in the open without appropriate clothes and protection.

## **Použitá literatura**

1. CEDRIC A MIMS.. *Medical microbiology*. London : Mosby, 1993. 30.3s. ISBN 0 397 44631 4
2. DANEŠ, L. *Vakcíny proti klíšťové encefalitidě*. Zdravotnické noviny, příloha Diagnóza, 2000, 5, s. 9.
3. DÁŇOVÁ, J. Klíšťová encefalitida In PROVAZNÍK, K., a kol. *Manuál prevence v lékařské praxi IV. Základy prevence infekčních onemocnění*. Praha : Fortuna, 1997, s. 18-24
4. DUNIEWICZ, M., ADAM, P., a kol. *Neuroinfekce*. Praha : Maxdorf, 1999, s. 119-127
5. GIRSGDIES, OE.,ROSENKRANZ, G. *Tick-borne encephalitis development of a pediatric vaccine. A controled randomised, double- blind and multicentre stdy*. Vaccine, 1996, 14, p. 1421-1428
6. HAVLÍK, J. *Inektologie*. Praha : Avicenum, 1990
7. HAVLÍK, J. *Onemocnění přenášená klíšťaty-prevence a léčba u dětí*. Pediatrie po promoci, 2005, II/5, s. 25-30
8. CHMELÍK, V, et al. *ClinicalPicture of TBE : A Retrospective Study of 493 Cases*. Zent. Bl. Bakteriologie. Jena. 289, 1999; 5-7: 583  
2. *Postgraduální medicína, Infekční lékařství. Klíšťová encefalitidy v České republice, 2001, s. 156-160.*
9. JANOVSÁ, D. *Epidemiologická situace v České republice*. In BARTŮNĚK, P, a kol. *Lymeská borrelióza* . Praha : Grada Publishing, 2001, S. 19-32
10. KUNZ, CH. *TBE vaccination and the Austrian experience*. Vaccine, 2003, 21/1, p. 50-55
11. KLOCKMANN, U., KRIVANEC, K.,STEPHENSON, JR., HILFENHAUS, J. *Protection against European isolates tick-borne encephalitis after vaccination with a new tick-borne encephalitis vaccine*. Vaccine, 1991, 9, p. 210-212
12. MORITSCH, H., KRAUSLER, J. *Die epidemische Frühsommer-Meningoencephalitis in Wiener Becken (Schneiderische Krankheit)*. Wien Klin Wochenschrift, 1957, 69, s. 921-926
13. SCHNEIDER, H. *Über epidemische akute Meningitis serosa*. Wien Klin Wochenschrift, 1931, 44, s. 350-352

14. Postgraduální medicína, Infekční lékařství. *Klišťová encefalitidy v České republice, 2001,*  
s. 156-160.

15. Postgraduální medicína, Infekční lékařství. *Klišťová meningoencefalitida a jak nákaze předejít, 2006, roč. 8, s. 315-318*

16. Postgraduální medicína, Infekční lékařství. *Infekce přenášené klišťaty, 2006,*  
roč. 8,  
s. 310-314





