

Kognitivní postižení u gastrointestinálních a jaterních onemocnění

doc. MUDr. Robert Rusina, Ph.D.^{1,2}, Mgr. Eva Bolceková^{1,3}

¹Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd, 1. LF UK a VFN, Praha

²Neurologické oddělení, Thomayerova nemocnice, Praha

³Národní ústav duševního zdraví, Klecany

Kognitivní postižení v rámci gastrointestinálních onemocnění se typicky vyskytují v rámci neurologické manifestace Whippleovy nemoci a jako důsledek deficitu nutričních faktorů s hypovitaminózou B₁ a B₁₂. Korsakovův syndrom se obvykle objeví po odeznění hybných projevů Wernickeovy encefalopatie, je charakterizován těžkou anterográdní a částečně i retrográdní amnézií s konfabulacemi, přitom je zachována krátkodobá paměť a není narušen úsudek. Stanovování vitamínu B₁₂ v rámci rutinního screeningu demencí se v současné době již paušálně nedoporučuje. Jaterní encefalopatie se vyskytuje při akutním jaterním selhání, při portosystémovém zkratu a při jaterní cirhóze, klinicky lze rozlišit manifestní jaterní encefalopatii se zjevnými projevy a minimální jaterní encefalopatii bez klinických projevů, ale s nálezem v neuropsychologickém vyšetření. Wilsonova nemoc se může projevit neuropsychiatrickými příznaky, kognitivní postižení se ale vyskytuje jen u pacientů s neurologickými projevy Wilsonovy nemoci.

Klíčová slova: Whippleova nemoc, Wernickeova encefalopatie, Korsakovův syndrom, jaterní encefalopatie, hypovitaminóza B₁₂, Wilsonova nemoc.

Cognitive impairment in gastrointestinal and hepatic diseases

Cognitive impairment in gastrointestinal disorders is mostly seen in the context of neurological manifestations of Whipple's disease and as a result of nutrition deficits with hypovitaminosis B₁ and B₁₂. Korsakoff's syndrome usually manifests after diminution of motor manifestations in Wernicke's encephalopathy and typically presents severe anterograde and retrograde amnesia with confabulations, short term memory and judgement are preserved. Routine assessment of B₁₂ plasmatic levels is no more recommended for dementia screening in general practice. Hepatic encephalopathy may develop in acute liver failure, in portocaval shunt and in hepatic cirrhosis, with two principal forms: manifest hepatic encephalitis with clinical signs and minimal hepatic encephalitis with normal clinical examination but impairment in neuropsychological testing. Wilson's disease may manifest with neuropsychiatric symptoms, however, cognitive impairment is found only in patient with neurological manifestations of Wilson's disease.

Key words: Whipple's disease, Wernicke's encephalopathy, Korsakoff's syndrome, hepatic encephalopathy, hypovitaminosis B₁₂, Wilson's disease.

Gastrointestinální onemocnění

Na vztah mezi gastrointestinálním traktem a nervovým systémem (s důrazem na kognitivní funkce) lze nazírat z několika úhlů (Perkin et Murray-Lyon, 1998): neurologické projevy gastrointestinálních onemocnění (neurologické manifestace Whippleovy nemoci), neurologické projevy v důsledku deficitu nutričních faktorů (hypovitaminóza B₁ a B₁₂) a komplikace bariatrické chirurgie (především Wernickeova encefalopatie a Korsakovův syndrom) (Ba et Siddiqi, 2010).

Whippleova nemoc

Whippleova choroba je velmi vzácné multisystémové onemocnění s převážně gastrointestinální manifestací (chronické průjmy, kolikovitá bolest břicha, hubnutí, malabsorpce), způsobilé infekcí *Tropheryma whipplei*. Roční incidence se odhaduje na méně než jeden případ na milion obyvatel, předpokládá se možný podíl imunodeficitu na rozvoji nemoci. Postižení jsou většinou muži, s průměrným věkem 40 let (rozpětí 15–75 let) a neurologické manifestace postihují 10–40% pacientů (Biagi et al., 2015).

Mezi typické neurologické poruchy (tabulka 1) patří u této choroby demence, okohybné poruchy, hypotalamická dysfunkce a okulomastikatorní myorytmie.

Okulomastikatorní myorytmie se projevují jako pomalé rytmické oscilační pohyby očních bulbů, provázených rytmickými pohyby m. orbicularis oris a měkkého patra. Hypotalamické postižení zahrnuje polydipsii, hyperfagii, poruchy cirkadiálního rytmu a změny libida (Fenollar et al., 2008).

Neuropsychiatrické projevy jsou relativně časté a zahrnují depresi, osobnostní změny a kognitivní deterioraci, až do obrazu demence. V kognitivním profilu převažuje porucha epizodické paměti s obtížnější orientací v čase a prostoru a sníženou emoční kontrolou (Louis et al., 1996), amnézie může být výrazná a provázena konfabulacemi; vyskytují se poruchy zrakově prostorových a exekutivních funkcí (Christidi et al., 2014), s relativně zachovanými řečovými projevy.

Magnetická rezonance (MRI) nachází hypersignály v hypotalamu, corpora mammillaria, temporálních lalocích a ve kmeni zánětlivého charakteru, někdy s podílem vazogenního edému,

mohou se ale vyskytovat i pseudotumorální ložiska nebo zvýšené syčení mening kontrastní látkou. Diagnózu potvrdí jejunální biopsie, dostupná pro neurologickou formu Whippleovy nemoci je rovněž detekce polymerázovou řetězovou reakcí (PCR) *T. whipplei* v mozkomíšním moku.

Terapie zahrnuje podání streptomycinu nebo ceftriaxonu a následně, zejména v případě kognitivního postižení, dlouhodobou perorální antibioterapii kotrimoxazolem po dobu až 1–2 let.

Hypovitaminózy

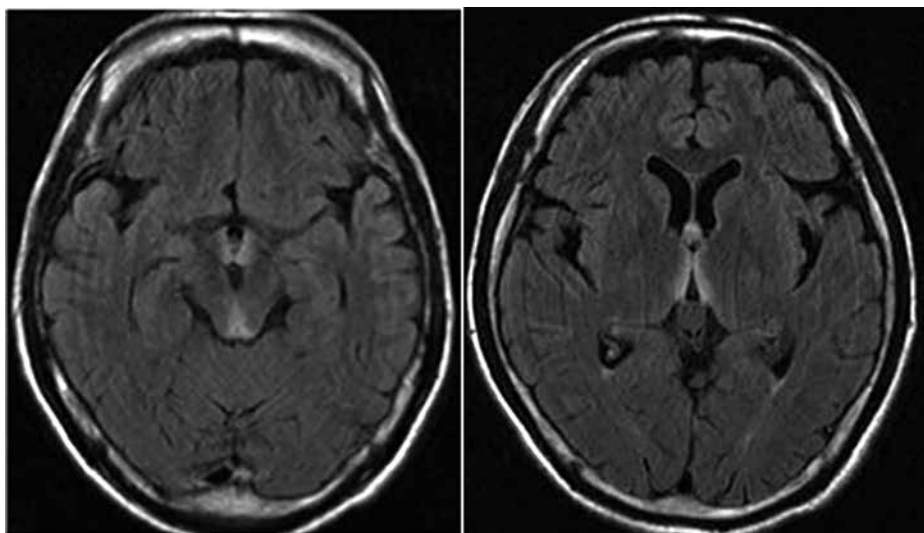
Wernickeova encefalopatie

Akutní deficit thiaminu, vitamínu B₁, ve svém typickém průběhu způsobuje známou triádu: poruchy okulomotoriky (většinou provázenou nystagmem), ataxii s poruchou chůze a kognitivní postižení.

Příčinou je nedostatek thiaminu při malnutrici (vedle alkoholizmu jsou častými příčinami opakované zvracení, hyperemesis gravidarum, bariatrická chirurgie v léčbě obezity nebo chronická jaterní a gastrointestinální onemocnění).

Tab. 1. Diagnostická kritéria Whippleovy nemoci s neurologickými manifestacemi

Potvrzená Whippleova nemoc s neurologickými projevy
Přítomno alespoň jedno ze tří následujících kritérií:
1. okulomastikatorní myorytmie
2. pozitivní tkáňová biopsie
3. pozitivní PCR (pokud PCR nebylo provedeno z mozkomíšního moku, musí být přítomny neurologické projevy)
Možná Whippleova nemoc s neurologickými projevy
Přítomen alespoň jeden ze čtyř systémových příznaků, které nejsou vysvětlitelné jinou příčinou:
1. febrilie nejasného původu
2. trávicí obtíže (steatorea, chronické průjmy, abdominální distenze, bolesti břicha)
3. chronické migrující artralgie nebo polyartralgie
4. nevysvětlené zvětšení uzlin, noční pocení
Zároveň přítomen alespoň jeden z následujících čtyř neurologických projevů, které nejsou vysvětlitelné jinou příčinou
1. supranukleární obrna pohledu
2. rytmický myoklonus
3. demence s psychiatrickými projevy
4. hypotalamická dysfunkce

Obr. 1. MRI u Wernickeovy encefalopatie; symetrické hyperintenzní léze postihující corpora mammillaria, tectum a talamická jádra, axiální řezy, sekvence FLAIR (MUDr. J. Keller, Ph.D., oddělení MRI, Nemocnice Na Homolce, Praha)

Wernickeova encefalopatie může být iatrogeně „spuštěna“ u akutně hospitalizovaných alkoholiků, kterým jsou podávány infuze s glukózou bez přídavku vitamínu B₁. Tito riziková pacientí mohou mít latentní – ale ještě kompenzovaný – nedostatek thiaminu v rámci malnutrice.

Thiamin má důležitou roli v Krebsově cyklu (jako kofaktor alfa-ketoglutarát dehydrogenázy a transketolázy) a je zároveň významný pro udržování integrity myelinu. Jeho zbytkový obsah v organizmu je pak preferenčně spotřebován k metabolizaci podávané glukózy v Krebsově cyklu, výsledkem pak bude akutní nedostatek thiaminu v buněčné membráně a cytoplasmě neuronů s následným akutním rozvojem klinických symptomů.

Pokud se Wernickeova encefalopatie rozvine rychle, může její obraz se zmateností, okohybnou poruchou a mozečkovou ataxií s dysatrií velmi připomínat akutní kmenové postižení. Podobnost s ischemií v zadní mozkové cirkulaci je někdy nápadná, protože přidružená kognitivní

alterace může být jen mírná a projevovat se jako neklid a zmatenost (Sechi et Serra, 2007).

MRI nachází symetrické postižení talamu, corpora mammillaria, v tectu a v periakvedukální šedi v sekvencích FLAIR a v difúzním vážení (DWI) (obrázek 1).

Při včasném podání vitamínu B₁ a důsledné podpůrné a symptomatické léčbě se tento stav většinou upraví.

Korsakovův syndrom

Korsakovův syndrom se obvykle objeví po odeznění hybných projevů Wernickeovy encefalopatie a je způsoben zpravidla nezvratným oboustranným postižením Papezova okruhu a přilehlých oblastí mediální temporální a frontobazální krajiny, především gyrus cinguli a corpora mamillaria (Kopelman, 1995).

Neuropsychologické vyšetření u Korsakovova syndromu nachází těžkou poruchu epizodické paměti. Typická je nízká schopnost učení a ukládání nových podnětů

do paměti (anterográdní amnézie) a ztráta již dříve uložených paměťových stop (retrográdní amnézie). Rozsah retrográdní amnézie může pokrývat až 20–30 let do minulosti, přitom platí, že starší vzpomínky jsou relativně lépe uchovány. Zachována je krátkodobá paměť a není narušen úsudek, i když může být přítomno mírné postižení exekutivních funkcí.

Typickým projevem Korsakovova syndromu jsou konfabulace, více nebo méně vědomé, pacient si často vybavuje fragmenty vzpomínek z minulosti v pokroucené, pokrivené podobě. Sémantická paměť (uchovává fakta, události, encyklopedické znalosti) je postižena jen mírně; plně zachovaná je paměť implicitní (procedurální paměť, motorické učení, priming) (Kopelman, 1995).

Deficit vitamínu B₁₂

Kobalamin, vitamín B₁₂, je kofaktorem metionin syntetázy, proto je při jeho nedostatku snížena funkce tohoto enzymu, což vede k akumulaci homocysteinu a k poruše syntézy DNA.

Kobalamin se v žaludku váže na protein produovaný buňkami žaludeční sliznice (vnitřní faktor – intrinsic factor) a vstřebává se v ileu. K malabsorpci vitamínu B₁₂ dochází většinou v rámci patologických onemocnění distálního ilea, nebo po jeho resekci, u atrofické gastritidy, při nedostatku vnitřního faktoru vlivem autoprotilátek proti vnitřnímu faktoru či buňkám žaludeční sliznice, vyskytuje se i u osob po gastrektomii (Kumar, 2014).

Diagnosticky lze stanovit hladinu vitamínu B₁₂ v séru a případně doplnit Schillingův test, který dokumentuje poruchu vstřebávání vitamínu B₁₂. V krevním obraze nacházíme makrocytární anémii. MRI zobrazí nespecifické změny signálu subkortikální bílé hmoty a hyperintenzity v zadních a postranních míšních provazcích (Kumar, 2014).

Klinický obraz v typické rozvinuté podobě zahrnuje makrocytární anémii, ataxii při postižení postranních a zadních provazců míšních, následně i spasticitu (dříve se někdy používaly termíny funikulární myelopatie nebo subakutní kombinovaná degenerace míchy), polyneuropatii a postižení kognice – většinou pod obrazem apatie a bradypsychizmu. Paměť bývá narušena v rámci dysexekutivního syndromu spíše ve výbavnosti než ve vstřípivosti, často je zhoršena krátkodobá paměť a soustředění.

U pacientů s kognitivním postižením, kteří nemají v anamnéze závažnější gastrointestinální onemocnění a mají normální krevní obraz, se deficit vitamínu B₁₂ prokáže jen zcela ojediněle až výjimečně (Health Ontario, 2013). Rentabilita poměrně drahého stanovování vitamínu B₁₂ v rámci rutinního screeningu demencí se v současné době

Tab. 2. Jaterní encefalopatie (kritéria West Haven) (dle Ferenci et al., 2002)

Stupeň	Vědomí	Kognice a chování	Topické projevy
0	neovlivněno	v normě	nepřítomny
1	mírná porucha pozornosti	narušena pracovní paměť, zpomalené myšlení, porucha spánkového režimu	mírný tremor
2	spavost, letargie	mírná dezorientace, osobnostní změny, nepřiměřené chování	dysartrie, zjevný tremor
3	somnolence	úplná dezorientace, delirium, amnézie	svalová rigidita, myoklonus, zvýšené reflexy, masivní tremor
4	kóma	kóma	decerebrace, křeče

zpochybnuje, proto vyšetřování hladiny vitamínu B₁₂ paušálně u všech pacientů s kognitivním deficitem není doporučováno (Knopman et al., 2001).

Onemocnění jater

Kognitivní postižení může komplikovat jaterní selhávání, poruchy portálního i jaterního oběhu, lze se s nimi setkat u těžších jaterních nekróz, cirhóz nebo (někdy) u portokávlních anastomóz, může být i komplikací hepatitidy C a provázet Wilsonovu nemoc. Většinou se jedná o projevy encefalopatické; u hepatitidy C a Wilsonovy nemoci se objevují neuropsychiatrické projevy a kognitivní dysfunkce.

Encefalopatie úzce souvisí s toxickým působením amoniaku, který zvyšuje tvorbu glutaminu a kyseliny γ -amino máselné (GABA) v mozkové tkáni. Pravděpodobný podíl mají i další toxiny, ovlivňující dopaminergní a GABAergní neurotransmiterové systémy (Jones et Weissenborn, 2007).

Akutní jaterní selhání

Mezi nejčastější příčiny akutního jaterního selhání patří toxické účinky léků (acetaminofen, fenytoin, rifampicin, sulfonamidy, amiodaron nebo valproát), hepatitidy, EBV a CMV infekce, toxiny (otrava muchomůrkami) nebo Reyův syndrom. Neurologické komplikace jaterního selhání jsou důsledkem kumulace neurotoxinů v mozkové tkáni, především amoniaku a jeho hlavního metabolitu, glutaminu.

Glutamin z potravy je v tenkém střevě štěpen glutaminázou na amoniak a glutamát, v játrech je pak amoniak přeměněn na ureu. V případě jaterního selhání je tento normální metabolický proces přerušen a v těle se pak hromadí amoniak a glutamin, v mozku pak dochází k oxidyvativnímu stresu s uvolňováním cytokinů, nárůstu role inhibičních synapsí s potlačením excitačních synapsí a rozvíjí se edém v astrocytech. Výsledkem je encefalopatie, edém mozku, nitrolební hypertenze a konusové příznaky (Donovan et al., 1998).

Encefalopatie u akutního jaterního selhání má čtyři stadia (tabulka 2) a arteriální hladina amoniaku koreluje se stupněm encefalopatie.

Chronické jaterní selhání

Selhání jater je konečným stadiem chronického onemocnění jater, bez systémových příznaků (kompenzovaná cirhóza) nebo s projevy postižení funkce jater a s portální hypertenzí (dekompenzovaná cirhóza).

Kognitivní postižení u chronického selhání jater odpovídá patofyziologickým mechanismům i klinickým projevům jako u akutního jaterního selhání, včetně stadií jaterní encefalopatie (kritéria West Haven, tabulka 2). Kognitivní postižení je manifestní většinou až ve fázi dekompenzované cirhózy.

Jaterní encefalopatie

Současné dělení jaterní encefalopatie vychází z etiologie: typ A (při akutním jaterním selhání), typ B (při portosystémovém zkratu) a typ C (při jaterní cirhóze).

Dle klinického stavu můžeme rozlišit manifestní jaterní encefalopatii (se zjevnými klinickými projevy) a minimální jaterní encefalopatii (bez klinických projevů, ale s nálezem v neuropsychologickém vyšetření) (Ferenci et al., 2002).

U manifestní jaterní encefalopatie v klinickém obrazu převažuje psychomotorický útlum, (projevy „klidné obnubilace“), někdy amentní stavy, s výrazným kolísáním. Typický je flapping tremor – hrubý nepravidelný třes patrný na předpažených horních končetinách, může se vyskytovat i generalizovaný myoklonus. EEG nachází pomalé trifazické vlny.

Kognitivní výkon je velmi kolísavý, se zhoršenou pozorností a poruchou porozumění. Časně jsou narušeny zrakové prostorové funkce a orientace, paměť je narušena více ve výbavnosti, náповěda mívá výrazný efekt. Přidruženy jsou stavy neklidu a poruchy chování, rovněž s velkou mírou fluktuace.

Porucha paměti může předcházet rozvoji encefalopatie, zpravidla bývá rovněž kolísavá. Týká se spíše výbavnosti a úzce souvisí se zhoršenou pozorností a poruchou porozumění. Jen výjimečně je porucha paměti izolována, většinou je součástí amentního stavu a bývá provázána poruchami chování.

U pacientů s pokročilým jaterním onemocněním, bez klinických projevů encefalopatie, nicméně neuropsychologické testy mohou prokázat poruchu pozornosti, zrakově-prostorových funkcí a obratnosti v jemné motorice. Tato minimální jaterní encefalopatie (dříve označovaná jako subklinická nebo latentní) může narušovat pracovní výkon, manuální dovednosti a řízení vozidla (Weissenborn, 2015).

Terapie je úkolem internisty, hepatologa nebo intenzivisty. Důležité je kompenzovat jaterní funkce, snížit hladinu amoniaku v séru, symptomaticky lze podávat GABA antagonisty.

Hepatitida C

Kognitivní projevy u hepatitidy C zahrnují deterioraci kognitivních funkcí, únavu a depresi. Dlouhodobé užívání antivirotik a interferonu alfa v léčbě hepatitidy C může vyvolat poruchy paměti, delirium, depresi, iritabilitu a vzácně i psychotické stavy. Z terapeutického pohledu může být přínosem psychoterapie a profylaktické podávání antidepresiv (Acharya et Pacheco, 2008).

Wilsonova nemoc

Podstatou tohoto autosomálně dominantního onemocnění je mutace v genu ATP7B na krátkém raménku 13. chromozomu, který kóduje enzym ATPázu typu P přenášející měď a je exprimován v hepatocytech.

Prevalence se odhaduje 1 případ na 30 000 obyvatel, většinou onemocnění začíná mezi 5. a 40. rokem (Dušek et al., 2013).

Měď se vstřebává v žaludku a ve střevě a pak vstupuje portálním řečištěm do jater. V hepatocytech se měď váže na ceruloplazmin (hlavní transportní mechanismus mědi pro systémovou cirkulaci) a rovněž se vylučuje žlučí. Tvorba ceruloplazminu a sekrece mědi do žluči vyžaduje přítomnost ATPázy typu P.

U Wilsonovy nemoci je pak přítomna nízká hladina ceruloplazminu, zvýšená sérová koncentrace mědi a zvýšený odpad mědi do moči. Zvýšená volná měď se ukládá do bazálních ganglií (především do putamen a globus pallidus), do očí, ledvin, srdce a do kloubů. Důsledkem jsou patologická depozita mědi ve tkáních, především v játrech a v mozku.

Typické neurologické projevy Wilsonovy nemoci zahrnují dysartrii, ataxii, dystonie, třes, extrapyramidové projevy, křeče, myoklonus, autonomní dysfunkce (Lorincz, 2010).

Asi 20% pacientů s Wilsonovou nemocí může mít výrazné kognitivní postižení, někdy až do obrazu demence. Převažuje obraz subkortikální

demence s postižením exekutivních funkcí (perseverativní a stereotypní chování, snížení mentální flexibility, emoční oploštění, bradypsychismus, porucha soustředění) a zrakově-prostorových funkcí. Paměť je postižena více ve výbavnosti a má sníženou kapacitu (Frota et al., 2013).

Přidružené psychiatrické projevy zahrnují depresi, psychotické příznaky a někdy i manické stavy.

Kognitivní postižení se vyskytuje jen u pacientů s neurologickými projevy Wilsonovy nemoci (u neurologicky asymptomatických jedinců zůstávají kognitivní funkce zachovány) (Seniow et al., 2002).

Terapie je založena na snížení přísunu mědi (zkouší se tetrathiomolybdenát, který tvoří s mědí a albuminem nevstřebatelné komplexy ve střevě) nebo zvýšením její exkrece pomocí chelátů, nejčastěji se používá penicilamin, alternativou je trientin (Dušek et al., 2013). U fulminantního jaterního selhání je metodou volby jaterní transplantace.

I přes chelační léčbu penicilaminem mohou až u 50% pacientů přetrvávat neurologické následky v různém stupni intenzity.

Poděkování: podpořeno PRVOUK P-26/LF1/4.

Literatura

- Acharya JN, Pacheco VH. Neurologic complications of hepatitis C. *Neurologist* 2008; 14: 151–156.
- Ba F, Siddiqi ZA. Neurologic complications of bariatric surgery. *Rev Neurol Dis* 2010; 7: 119–124.
- Biagi F, Balduzzi D, Delvino P, Schiapatti A, Klersy C, Corazza GR. Prevalence of Whipple's disease in north-western Italy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015; 34: 1347–1348.
- Christidi F, Kararizou E, Potagas C, Triantafyllou NI, Stamboulis E, Zalonis I. Neurocognitive impairment in Whipple disease with central nervous system involvement. *Cogn Behav Neurol* 2014; 27: 51–56.
- Donovan JP, Schafer DF, Shaw BW Jr, Sorrell MF. Cerebral oedema and increased intracranial pressure in chronic liver disease. *Lancet* 1998; 351: 719–721.
- Dušek P, Brůha R, Burgetová A, Záhorská D, Růžička E. Wilsonova nemoc. *Cesk Slov Neurol N* 2013; 76(109): 539–549.
- Fenollar F, Puéchal X, Raoult D. Whipple's disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 55–66.
- Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy – definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 1st World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002; 35: 716–721.
- Frota NA, Barbosa ER, Porto CS, Lucato LT, Ono CR, Buchpiguel CA, Caramelli P. Cognitive impairment and magnetic resonance imaging correlations in Wilson's disease. *Acta Neurol Scand* 2013; 127: 391–398.
- Jones EA, Weissenborn K. Neurology and the liver. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63: 279–293.
- Health Quality Ontario. Vitamin B₁₂ and cognitive function: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2013; 13: 1–45.
- Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, Small GW, Miller B, Stevens JC. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56: 1143–1153.
- Kopelman MD. The Korsakoff syndrome. *Br J Psychiatry* 1995; 166: 154–173.
- Kumar N. Neurologic aspects of cobalamin (B₁₂) deficiency. *Handb Clin Neurol* 2014; 120: 915–926.
- Lorincz MT. Neurologic Wilson's disease. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1184: 173–187.
- Louis ED, Lynch T, Kaufmann P, Fahn S, Odel J. Diagnostic guidelines in central nervous system Whipple's disease. *Ann Neurol* 1996; 40: 561–568.
- Perkin GD, Murray-Lyon I. Neurology and the gastrointestinal system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 291–300.
- Sechi G, Serra A. Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2007; 6: 442–455.
- Seniow J, Bak T, Gajda J, Poniatowska R, Czlonkowska A. Cognitive functioning in neurologically symptomatic and asymptomatic forms of Wilson's disease. *Mov Disord* 2002; 17: 1077–1083.
- Weissenborn K. The Clinical Relevance of Minimal Hepatic Encephalopathy. A Critical Look. *Dig Dis* 2015; 33: 555–561.

*Článek je převzatý z
Neurol. praxi 2016; 17(3): 145–148*

doc. MUDr. Robert Rusina, Ph.D.,
Neurologická klinika a Centrum
klinických neurověd
1. LF UK a VFN, Praha
Kateřinská 30, 120 00 Praha 2
robert.rusina@lf1.cuni.cz

