

Poruchy spánku a nočního chování u Alzheimerovy nemoci a dalších demencí

doc. MUDr. Robert Rusina, Ph.D.^{1,2}, doc. MUDr. Iva Holmerová, Ph.D.^{3,4}

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

²Neurologické oddělení, Thomayerova nemocnice, Praha

³Gerontocentrum, Praha

⁴CELLO-IC, FHS UK, Praha

Poruchy spánku a cirkadiánního rytmu jsou poměrně častou komplikací syndromu demence s negativním dopadem nejen na pacienta, ale i na pečovatele. Podílejí se v mnoha případech na předčasném umístění pacienta do pečovatelského zařízení a rovněž komplikují pobyt v pečovatelských zařízeních. V textu je věnována pozornost poruchám spánku u nejčastějších neurodegenerativních onemocnění, poruchám cirkadiánního rytmu a fenoménu večerní zmatenosti (sundowning) a dopadu těchto projevů na pečovatele. Terapie je komplexní, založena na kombinaci nefarmakologických přístupů a cílené farmakoterapie.

Klíčová slova: Alzheimerova nemoc, insomnie, cirkadiánní rytmus, večerní zmatenost, nefarmakologické intervence.

Sleep disturbances and sundowning in Alzheimer's disease and other dementias

Sleep disturbances and sleep cycle distortions are relatively common complications of dementia with a negative impact on both the patient's and his caregiver's state. Often their occurrence contributes to early institutionalization and may complicate provided care in nursing homes. Sleep disturbances in various neurodegenerative disorders, sleep cycle distortions and sundowning and their impact on caregivers are discussed. The management is complex, based on non-pharmacological interventions and targeted pharmacotherapy.

Key words: Alzheimer's disease, insomnia, sleep cycle, sundowning, non-pharmacological interventions.

Neurol. praxi 2014; 15(4): 182–185

Úvod

Demence se vyznačují postižením kognitivních funkcí s postupným horšením a následným dopadem na soběstačnost a běžné denní aktivity. S progresí onemocnění se objevují poruchy chování, stavy neklidu, psychologické příznaky od deprese přes úzkostné stavy až po psychotické projevy s halucinacemi a bludy, dochází i ke změnám osobnosti.

Jedním z významných projevů těchto behaviorálních a psychologických symptomů u demence (BPSD) jsou poruchy spánku a cirkadiánního rytmu, které se vyskytují až u 25–35 % pacientů s demencí (Moran et al., 2005). Tyto projevy jsou jedním z důvodů časnější institucionalizace nemocných, mnohdy v souvislosti s vyčerpáním pečovatele (Hope et al., 1998), ale jsou i vážným problémem v pečovatelských zařízeních a léčebnách. Nejvíce studií je k dispozici u Alzheimerovy a Parkinsonovy nemoci.

Poruchy spánku a cirkadiánního rytmu u Alzheimerovy nemoci

Typické horšení kvality spánku, noční probouzení jsou častější a trvají déle než u zdravých seniorů. Fragmentace spánku u Alzheimerovy nemoci (AN) se vyznačuje zkracováním doby spánku, s opakovaným probouzením v noci

a fázemi nočního bdění, často i s předčasným ranním probouzením. Tyto projevy jsou pak provázány ve dne psychomotorickým zpomalením a somnolencí (Moran et al., 2005).

Přítomnost poruch spánku u mírné a středně pokročilé AN je spojena s větší prevalencí agresivity, poruch chování, ale i deprese (Garcia-Alberca et al., 2013).

Pokročilá demence je často komplikována inverzí cirkadiánního rytmu. Pacienti dlouhé hodiny spávají nebo i hluboce spí přes den a v noci pak opakovaně a dlouho přecházejí po místnosti/bytě, budí a vyrušují své okolí.

Byla prokázána paralela mezi tíží spánkové poruchy a tíží demence, ale překvapivě je výskyt halucinací ve spánku relativně omezený (postižují jen asi 12 % pacientů), většinou se objevují až ve velmi pokročilém stadiu AN a bývají provázeny živými sny a motorickými projevy během spánku (Sinforiani et al., 2007).

Denní somnolence, pokud je výrazná, bývá spojena s výraznějším kognitivním deficitem a ukazuje se, že epizody denního spánku delší než 60 min zvyšují riziko rozvoje AN u nositelů alely E4 v genu pro apolipoprotein E (APOE4) (Asada et al., 2000).

Cirkadiánní rytmus a ukládání beta amyloidu jsou vzájemně provázané. Na zvířecím

modelu AN se ukázalo, že spánková deprivace vede k akumulaci beta amyloidu v mozkové tkáni, zatímco prodloužený spánek má účinek opačný. Depozita beta amyloidu jsou spojována s nespavostí a fragmentací spánku (Ju et al., 2014).

Vedle primární poruchy spánku jsou u AN časté i sekundární příčiny (Rothman et Mattson, 2012). Mnohdy podceňovaná a poddiagnostikovaná je spánková apnoe, která může vyžadovat specifickou terapii ve specializované spánkové ambulanci. Jinou častou příčinou jsou deprese, alterace celkového stavu, interkurentní infekce nebo chronické bolesti. Některé léky, např. atypická neuroleptika (olanzapin, risperidon aj.), mohou způsobovat zvýšenou denní spavost, útlum nebo bradypsychismus.

Večerní zmatenost

Častou poruchou chování u AN je večerní zmatenost (sundowning). Vyznačuje se motorickou hyperaktivitou, neklidem, agitovaností a křikem, projevy agresivity, dezorientací a zmateností ve vazbě na denní dobu. Typické je časové hledisko, neuropsychiatrické symptomy se objevují nebo zhoršují pozdě odpoledne, navečer nebo v noci (Moran et al., 2005) a často se spojují s nekontrolovatelným nočním přecházením (wandering).

Sundowning má prevalenci 2,4–25 % AN (Khachiyants et al., 2011), může se vyskytovat ve všech fázích demence, ale bývá závažnější a častější v pokročilých stádiích a u institucionalizovaných pacientů. Pokud se vyskytne u pacientů v domácím prostředí, stává se častou příčinou institucionalizace (Hope et al., 1998).

Etiologie je nejednoznačná, uplatňuje se senzorická deprivace (nedostatek světla, přechody ze světla do přitímní) nebo poruchy cirkadiálního rytmu (noční delirium jako přechodný stav mezi sněním a bdělostí, s možným vztahem s úbytkem neuronů v nucleus suprachiasmaticus a sníženou produkcí melatoninu u AN).

Roli hraje i špatná adaptace na vlivy prostředí (odpolední únava pacientů, vyčerpání pečovatele, odpolední návštěvy kolem 15 hodiny, střídání směn ošetřujícího personálu v podvečer, pocity sociální deprivace a někdy i nuda pacienta po odchodu návštěvy v pozdním odpolední) (Khachiyants et al., 2011).

Podceňovaný bývá vliv medikace („wearing-off“ různých léků – některá aniparkinsonika, antidepresiva mohou způsobit akatizii, dyskineze; benzodiazepiny mohou způsobit u seniorů paradoxní agitovanost, zhoršovat dezinhibici a zmatenost). Dalšími spouštěcími faktory mohou být chronická bolest, postprandiální hypotenze, někdy i kolísání glykemie u diabetiků.

Diferenciálně diagnosticky je důležité večerní zmatenost odlišit od deliria. V obou případech se vyskytují poruchy chování a psychiatrické symptomy. Hlavní rozdíl je nutno hledat v časovém průběhu, době začátku a konce. Delirium mívá akutní začátek, krátké trvání (hodiny až dny) a kolísání v průběhu dne. Večerní zmatenost se naopak vyznačuje stereotypně se opakujícím nápadným začátkem nebo horšením vždy pozdě odpoledne nebo navečer a ústupem či vymizením po ránu a během dne; projevy bývají chronické, trvající týdny až měsíce.

Demence je podmínka nezbytná, nikoliv postačující: ne všichni pacienti s demencí mají projevy večerní zmatenosti, ale víceméně všichni pacienti se syndromem sundowning trpí demencí (Khachiyants et al., 2011).

Terapeutické přístupy se příliš neliší od léčby poruch spánku a cirkadiálního rytmu u AN a jsou diskutovány dále.

Poruchy spánku u pečovatelů

Poruchy spánku s častým nočním probouzením a změny v chování s agitovaností a nočním přecházením (wandering) u pacientů s demencí se negativně odráží na stavu a kvalitě spánku pečovatele.

Zhoršování spánku narůstá s věkem, ženy pečovatelky si častěji stěžují na špatné usínání a spaní, zatímco muži pečovatelé mají naopak častěji noční probouzení po usnutí.

Poruchy spánku mohou zhoršovat řadu problémů pečovatele (deprese, pokles kvality života) a mají negativní dopad na jejich zdraví, především na stav kardiovaskulárního aparátu (von Känel et al., 2012). Krátký a nedostatečný (neúčinný) spánek zvyšuje riziko hypercholesterolemie, diabetu typu 2 a hypertenze jako přídatný rizikový faktor (Schwartz et al., 2013) a je tedy důležité se zajímat i o spánek a celkový stav pečovatelů.

Poruchy spánku u synukleinopatií

Pro neurodegenerativní onemocnění označovaná jako synukleinopatie je typická přítomnost intracelulárních inkluzí, které obsahují patologicky konformovaný protein alfa-synuklein. Základní typy alfa-synukleinových inkluzí jsou Lewyho tělíska, Lewyho neurity a oligodendrogliální inkluze. Mezi synukleinopatie se tradičně řadí idiopatická Parkinsonova nemoc (PD), demence s Lewyho tělisky (DLB) a multisystémová atrofie (MSA).

U synukleinopatií se často objevují poruchy spánku, od abnormálního chování v REM spánku přes syndrom neklidných nohou až po spánkovou apnoe. Poruchy REM spánku a nadměrná denní spavost jsou častěji sdruženy s halucinacemi a bludnými projevy, které jsou samy o sobě prediktorem přechodu do demence.

Velmi senzitivní, ale ne zcela specifický časný symptom je u synukleinopatií porucha chování vázaná na REM spánek, která někdy řadu let předchází rozvoji nemoci. Během REM spánku nedochází k fyziologické relaxaci svalstva a nemocní vykřikují ze spaní a jsou hybně neklidní (pohyby a vokalizacemi „manifestují“ své sny) (Rektorová, 2010).

Demence s Lewyho tělisky

Poruchy spánku v rozvinuté fázi nemoci se vyznačují dlouhotrvajícím nočním bděním, redukcí hlubokého spánku, denní somnolencí a fragmentovaným spánkem. Pacienti se často probouzejí do zmatenosti (McKeith et al., 2005).

Tyto potíže jsou výraznější než u AN, navíc jsou mnohdy provázeny poruchou REM spánku, parasomnií, periodickými pohyby DK, někdy spojenými i se syndromem neklidných nohou. Porucha chování vázaná na REM spánek je součástí diagnostických kritérií pro demenci s Lewyho tělisky jako podpůrný příznak (McKeith et al., 2005).

Parkinsonova nemoc

Častá je nadměrná denní spavost a ataky spánku v rámci Parkinsonovy nemoci, nebo v důsledku účinku dopaminergní léčby. Na tyto projevy je nutno systematicky myslet, mohou být příčinou úrazů a nehod.

Špatný spánek a denní somnolence jsou výraznější než u AN a podobně jako u jiných synukleinopatií halucinace a noční děsy mnohdy předcházejí rozvoji obrazu Parkinsonovy nemoci (Rothman et Mattson, 2012).

Poruchy spánku u dalších demencí

Pokud jsou u frontotemporálních demencí postiženy více frontální laloky, převažuje úzkost, apatie a porucha příjmu potravy; u převládajícího temporálního postižení se objevují časně poruchy spánku a porucha cirkadiálního rytmu (Liu et al., 2004).

Poruchy spánku korelují s tíží ischemických změn v bílé hmotě (Cheng et al., 2013; Jiang et al., 2013). Vaskulární demence nejsou provázeny výraznějšími poruchami spánku a cirkadiálního rytmu. Nejvíce poznatků je k dispozici pro multiinfarktovou demenci, kde se může vyskytovat častější noční probouzení, ale fragmentace spánku zde nekoreluje s kognitivní deteriorací (Martin et al., 2008).

Terapie poruch spánku u demencí

Základním předpokladem úspěšného průběhu léčby je vyloučit nebo ovlivnit interkurentní onemocnění, hybnost (např. obtížné otáčení na lůžku v noci u některých parkinsonských pacientů) a spouštěcí faktory poruch spánku a cirkadiálního rytmu (chronická bolest, infekce, gastroezofageální reflux, srdeční selhávání, deprese aj.) ještě před započatím léčby a kombinovat farmakologické i nefarmakologické (režimové) přístupy (McCurry et al., 2004).

Nefarmakologické intervence

Velmi užitečné a neprávem opomíjené terapeutické možnosti poruch spánku a cirkadiálního cyklu jsou nefarmakologické přístupy, které by měly dostat přednost před farmakoterapií (Martin et al., 2007; David et al., 2010).

Lze ovlivnit hygienu spánku (pravidelný denní režim, aktivní činnost během dne, chůze/fyzická zátěž, omezit přísun tekutin ve večerních hodinách pro riziko nočního probouzení při následné možné polyurii). Negativní dopad na spaní může mít i sledování televize večer, některé pořady s emočně vypjatými nebo agresivními scénami mohou nečekaně silně ovlivnit psychický stav pacienta s demencí, který se může domnívat, že je přímým účastníkem děje.

Tabulka 1. Terapeutický postup u poruch spánku a cirkadiálního rytmu u demencí**Nejprve vyloučit sekundární příčinu a ovlivnit možné spouštěcí faktory**

- nežádoucí účinky léků
 - hypnotika, benzodiazepiny
 - neuroleptika
 - antiparkinsonika
- deprese
- chronická bolest
- infekce
 - uroinfekce
 - respirační infekce
- chronický gastroezofageální reflux
- srdeční selhávání
- dekompenzovaný diabetes

pomýšlet i na dehydrataci a malnutrici**Následně využít nefarmakologické přístupy**

- hygiena spánku
 - pravidelný denní režim
 - aktivní činnost během dne
 - chůze/fyzická zátěž
 - klidná, tichá místnost ke spaní, zhasnout
- restrikce denního spánku
- omezit sledování televize večer

Ize zvážít fototerapii nebo další psychosociální intervence**Až na závěr farmakoterapie**

- antidepresiva
 - SSRI
 - mirtazapin
 - trazodon
- memantin
- melatonin

v této indikaci obvykle neúčinkují hypnotika ani inhibitory acetylcholinesterázy; atypická neuroleptika mají riziko útlumu a zvýšené denní spavosti; u benzodiazepinů postupně klesá účinnost a trvá riziko závislosti, pádů i nespavosti po vysazení

Důležité je dbát na restrikci denního spaní. Bylo prokázáno, že excesivní setrvávání na lůžku během dne je spojeno s větší fragmentací spánku. Restrikce spánku pomáhá u insomnií, ale nejsou k dispozici rozsáhlejší studie u AN.

Užitečné jsou i různé další podpůrné techniky, jako aromaterapie nebo hudební terapie.

Slibná se zdá fototerapie, ale výsledky studií u AN vyznívají kontroverzně. V některých studiích vyšel pozitivní efekt fototerapie na cirkadiální rytmus u AN, pokud byla kombinována s fyzickou aktivitou přes den (chůze), ale nebyl příliš ovlivněn noční spánek (David et al., 2010).

Farmakoterapie

Pacienti s AN jsou často léčeni inhibitory acetylcholinesterázy (IChE), jejichž účinek na spánek je kontroverzní. Výsledky studií jsou protichůdné, vedle pozitivního efektu může dojít i ke zhoršení insomnie a vyvolání

nočních děsů, IChE mohou rovněž vyvolat nepříjemné parestzie, někdy i noční křeče. V jedné studii (Stahl et al., 2003) byli pacienti s demencí zároveň užívající hypnotika častěji zastoupeni ve skupině léčených donepezilem než ve skupině kontrolní; jiné studie nenacházejí výraznější poruchu spánku u pacientů léčených IChE. Nedávno bylo zjištěno zlepšení poruchy spánku při léčbě memantinem (Garcia-Alberca et al., 2013).

Přínosná mohou být atypická neuroleptika, např. risperidon předepisovaný pro neklid a poruchy chování může zlepšit spánek (Onor et al., 2007), rizikem však je možnost útlumu a denní spavosti.

Velmi omezená je indikace hypnotik (Deschenes et McCurry, 2009). Benzodiazepiny s krátkým poločasem nepůsobí na noční neklidy ani na poruchy spánku, účinnost se časem ztrácí a trvá riziko závislosti; další nevýhodou jsou častější pády a riziko nespavosti po vysazení (rebound insomnia). Zolpidem je účinnější a lépe snášen, k dispozici je ale málo kontrolovaných studií, rovněž trvá riziko pádů a denní spavosti.

Melatonin má málo nežádoucích účinků, působí jako regulátor spánku, ale jeho účinek je spíše krátkodobý (Singer et al., 2003).

Alternativou jsou antidepresiva, i s přihlédnutím ke skutečnosti, že mnohdy bývá obtížné rozhodnout, zda poruchy spánku jsou primárně důsledkem demence, nebo průvodním projevem deprese (Deschenes et McCurry, 2009). V případě pochybností lze podat antidepresivum, nejčastěji jsou předepisovány inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo mirtazapin (při večerním podávání malé dávky mirtazapinu působí sedativně během noci, vyšší dávky mají více antidepresivní účinek), často bývá používán trazodon na empirickém podkladě, i když je málo publikovaných studií. Potenciální nežádoucí účinky antidepresiv zahrnují sedaci, závratě a přibývání na váze.

Závěr

Poruchy spánku a cirkadiálního rytmu jsou poměrně častou komplikací syndromu demence s negativním dopadem nejen na pacienta, ale i na pečovatele. Jejich včasné rozpoznání a léčba mohou výrazně zlepšit kvalitu života nemocného. Důležité je věnovat pozornost i pečovateli, protože poruchy spánku, noční zmatenost pacientů s demencí může zhoršit kondici i zdravotní stav pečujících.

Podpořeno granty

IGA NT13543-4/2012 a PRVOUK P-26.

Literatura

1. Asada T, Motonaga T, Yamagata Z, Uno M, Takahashi K. Associations between retrospectively recalled napping behavior and later development of Alzheimer's disease: association with APOE genotypes. *Sleep* 2000; 23: 1–6.
2. Cheng CY, Tsai CF, Wang SJ, Hsu CY, Fuh JL. Sleep disturbance correlates with white matter hyperintensity in patients with subcortical ischemic vascular dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2013; 26: 158–164.
3. David R, Zeitzer J, Friedman L, Noda A, O'Hara R, Robert P, Yesavage JA. Non-pharmacologic management of sleep disturbance in Alzheimer's disease. *J Nutr Health Aging* 2010; 14: 203–206.
4. Deschenes CL, McCurry SM. Current treatments for sleep disturbances in individuals with dementia. *Curr Psychiatry Rep* 2009; 11: 20–26.
5. Garcia-Alberca JM, Lara JP, Cruz B, Garrido V, Gris E, Barbancho MA. Sleep disturbances in Alzheimer's disease are associated with neuropsychiatric symptoms and anti-dementia treatment. *J Nerv Ment Dis* 2013; 201: 251–257.
6. Hope T, Keene J, Gedling K, Fairburn CG, Jacoby R. Predictors of institutionalization for people with dementia living at home with a carer. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998; 13: 682–690.
7. Khachiyants N, Trinkle D, Son SJ, Kim KY. Sundown syndrome in persons with dementia: an update. *Psychiatry Investig* 2011; 8: 275–287.
8. Jiang B, Ding C, Yao G, Yao C, Zhang Y, Ge J, Qiu E, Elia M, Ferri R. Polysomnographic abnormalities in patients with vascular cognitive impairment-no dementia. *Sleep Med* 2013; 14: 1071–1075.
9. Ju YE, Lucey BP, Holtzman DM. Sleep and Alzheimer disease pathology—a bidirectional relationship. *Nat Rev Neurol* 2014; 10: 115–119.
10. Lim AS, Yu L, Costa MD, Buchman AS, Bennett DA, Leurgans SE, Saper CB. Quantification of the fragmentation of rest-activity patterns in elderly individuals using a state transition analysis. *Sleep* 2011; 34: 1569–1581.
11. Lim AS, Kowgier M, Yu L, Buchman AS, Bennett DA. Sleep fragmentation and the risk of incident Alzheimer's disease and cognitive decline in older persons. *Sleep* 2013; 36: 1027–1032.
12. Liu W, Miller BL, Kramer JH, Rankin K, Wyss-Coray C, Gearhart R, Phengrasamy L, Weiner M, Rosen HJ. Behavioral disorders in the frontal and temporal variants of frontotemporal dementia. *Neurology* 2004; 62: 742–748.
13. Martin JL, Marler MR, Harker JO, Josephson KR, Alessi CA. A multicomponent nonpharmacological intervention improves activity rhythms among nursing home residents with disrupted sleep/wake patterns. *J Gerontol Biol Sci Med Sci* 2007; 62A: 67–72.
14. Martin JL, Ancoli-Israel S. Sleep disturbances in long-term care. *Clin Geriatr Med* 2008; 24: 39–50.
15. McCurry SM, Logsdon RG, Vitiello M, Teri L. Treatment of sleep and nighttime in Alzheimer's disease: a behavior management approach. *Sleep Med* 2004; 5: 373–377.
16. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, Cummings J, Duda JE, Lippa C, Perry EK, Aarsland D, Arai H, Ballard CG, Boeve B, Burn DJ, Costa D, Del Ser T, Dubois B, Galasko D, Gauthier S, Goetz CG, Gomez-Tortosa E, Halliday G, Hansen LA, Hardy J, Iwatsubo T, Kalara RN, Kaufer D, Kenny RA, Korczyn A, Kosaka K, Lee VM, Lees A, Litvan I, Londos E, Lopez OL, Minoshima S, Mizuno Y, Molina JA, Mukaetova-Ladinska EB, Pasquier F, Perry RH, Schulz JB, Trojanowski JQ, Yamada M; Consortium on DLB. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. Third report of DLB consortium. *Neurology* 2005; 65: 1863–1872.
17. Moran M, Lynch CA, Walsh C, Coen R, Coakley D, Lawlor BA. Sleep disturbance in mild to moderate Alzheimer's disease. *Sleep Med* 2005; 6: 347–352.
18. Onor ML, Saina M, Trevisiol M, Cristante T, Aguglia E. Clinical experience with risperidone in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31: 205–209.

19. Rektorová I. Demence s Lewyho tělísky a demence u Parkinsonovy nemoci nejedná se o stejnou diagnózu! *Neurol. praxi* 2010; 11: 351–354.

20. Rothman SM, Mattson MP. Sleep disturbances in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Neuromolecular Med* 2012; 14: 194–204.

21. Schwartz J, Allison MA, Ancoli-Israel S, Hovell MF, Patterson RE, Natarajan L, Marshall SJ, Grant I. Sleep, type 2 diabetes, dyslipidemia, and hypertension in elderly Alzheimer's caregivers. *Arch Gerontol Geriatr* 2013; 57: 70–77.

22. Sinforiani E, Terzaghi M, Passoti C, Zucchella C, Zambrelli E, Manni R. Hallucinations and sleep-wake cycle in Alzheimer's disease: a questionnaire-based study in 218 patients. *Neurol Sci* 2007; 28: 96–99.

23. Singer C, Tractenberg RE, Kaye J, Schafer K, Gamst A, Grundman M, Thomas R, Thal LJ; Alzheimer's Disease Cooperative Study, et al. A multicenter, placebo-controlled trial of melatonin for sleep disturbance in Alzheimer's disease. *Sleep* 2003; 26: 893–901.

24. Stahl SM, Markowitz JF, Gutterman EM, Papadopoulos G. Co-use of donepezil and hypnotics among Alzheimer's disease patients living in the community. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 466–472.

25. von Känel R, Mausbach BT, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE, Mills PJ, Patterson TL, Ziegler MG, Roepke SK, Chatterlton EA, Allison M, Grant I. Sleep in spousal Alzheimer caregivers: a longitudinal study with a focus on the effects of major patient transitions on sleep. *Sleep* 2012; 35: 247–255.

Článek doručen redakci: 9. 2. 2014

Článek přijat k publikaci: 26. 3. 2014

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

