

Chronická insomnie a psychické poruchy

MUDr. Juraj Piško

Neurologická klinika 1. LF UK a VFN, Centrum pro poruchy spánku a bdění, Praha

Dlhodobá redukcia spánku vedie k závažným duševným a somatickým poruchám a prehľbuje príznaky u jedincov s preexistujúcou psychickou poruchou. Je známe, že insomnie sa vo veľkej miere vyskytuje takmer u všetkých psychiatrických diagnóz, a často je ťažké odlíšiť, či insomnie duševnej poruche predchádza, alebo vzniká ako jej následok. Vo väčšine prípadov však spánková a psychická porucha navzájom komplexne interagujú, takže vytvárajú bludný kruh, ktorý podporuje chronicitu ochorenia. Článok sa zameriava na predstavenie niektorých typov insomnie, spojených s duševnými poruchami, ale predovšetkým na zdôraznenie dôležitosti diagnózy a terapie insomnie v bežnej psychiatrickej praxi.

Kľúčové slová: spánok, insomnie, psychické poruchy, úzkosť, depresia.

Chronic insomnia and mental disorders

Long-term reduction of sleep leads to severe mental and somatic disturbances and profoundly exacerbates symptoms of patients with psychiatric conditions. It is well known that insomnia occurs with high prevalence almost in every mental disorder, and it is often difficult to distinguish whether insomnia precedes or arises from mental disorder. However, in most cases, sleep disorder and psychiatric condition co-exist in complex and reciprocally interacting manner, so they form a vicious circle that facilitates progression to chronic course. This review aims to introduce several types of insomnia associated with mental disturbances and mainly to emphasize importance of its diagnosis and treatment in routine psychiatric practice.

Key words: sleep, insomnia, mental disorders, anxiety, depression.

Psychiatr. praxi 2012; 13(1): 10–12

Úvod

Biologické funkcie spánku nie sú ešte plne objasnené, ale významný vplyv spánku a jeho kvality na duševný stav je zrejmy z množstva zvieracích modelov, ľudských porúch spánku a bdenia, ako aj z experimentov so spánkovou depriváciou. Psychické reakcie na spánkovú depriváciu javia síce veľké interindividuálne rozdiely, ale u väčšiny jedincov zahŕňajú poruchy exekutívnych funkcií, emočnú labilitu a/alebo oploštenosť emócií, derealizáciu a depersonalizáciu, poruchy motivácie a narušenie sociálnej kognície. Krátkodobá spánková deprivácia – jednorazová alebo opakovaná v odstupoch – síce môže mať aj určitý duševný benefit, keďže približne 60 % pacientov s depresívnou poruchou vykazuje po úplnej alebo čiastočnej spánkovej deprivácii prechodný vzostup nálady, ale dlhodobá spánková deprivácia výrazne zhoršuje psychické fungovanie a zvyšuje morbiditu. Epidemiologické štúdie ukazujú, že pacienti s chronickou insomniou majú významne častejšie psychické poruchy – podľa niektorých údajov až 10-krát častejšie depresiu a 17-krát častejšie úzkosť (1). Vzhľadom na to, že psychické poruchy a niektoré poruchy spánku – vrátane insomnie – javia zrejme charakter civilizačných ochorení s prudkým nárastom prevalence, stúpa aj dôležitosť týchto poznatkov a ďalšieho výskumu v tejto oblasti.

Podľa súčasných definícií tvorí množinu insomnie pomerne heterogénna skupina porúch,

a to čo sa týka klinických prejavov aj etiológie. S rezervou treba brať preto aj údaje o jej prevalencii, ktoré sa pohybujú najčastejšie medzi 15–30 %, v závislosti na dizajne štúdií a geografických rozdieloch. K prejavom insomnie možno zaradiť poruchu iniciácie spánku, udržania nočného spánku, poruchu opätovného zaspánia počas noci, ich kombinácie, ako aj subjektívne nekvalitný a neosviežujúci spánok. Potreba dĺžky spánku u dospelých ľudí je individuálna, a hoci najčastejšie býva jeho trvanie 7–8 hodín a norma sa štandardne udáva od 6–9 hodín, u malej časti populácie nevedie dlhodobé trvanie spánku pod 6 hodín k žiadnym dysfunkciám. Kritériom diagnózy insomnie nie je teda dĺžka spánku, ale subjektívne sťažnosti na kvantitu alebo kvalitu spánku a zároveň na úroveň denného fungovania. Rozdelenie insomnií z hľadiska etiológie je stále pomerne zmätočné, ale z praktického hľadiska sa javí vhodné odlišovať jednak insomniu s charakterom primárnej spánkovej poruchy, a jednak insomniu ako dôsledok iného ochorenia, napríklad psychiatrického, interného alebo chronickej bolesti. V mnohých prípadoch je táto hranica ale ťažko viditeľná, keďže – ako už bolo naznačené, aj prvotná spánková deprivácia vedie k množstvu psychických abnormalít a somatických problémov. Údaje o časovej postupnosti jednotlivých symptómov od pacienta môžu byť veľmi skreslené, napríklad v dôsledku sťaženého vybavovania z pamäti, larvovaného

charakteru afektívnej poruchy alebo katatýmneho vyhodnocovania nespavosti ako primárneho problému.

Niektoré insomnie s charakterom primárnej poruchy spánku a bdenia

K insomniám, ktoré sa zvyknú radiť medzi primárne poruchy spánku a bdenia, patrí napríklad fatálna familiárna insomnie (FFI), insomnie pri léziách predného hypotalamu a syndróm nepokojných nôh a/alebo periodických pohybov končatín v spánku (RLS a/alebo PLMS). FFI je vzácne priónové autozomálne dominantné ochorenie, ktorého patofyziologickým podkladom je pravdepodobne zánik neuronálnych jadier v talame, ktoré sprostredkujú kortikolimbickú kontrolu hypotalamu a mozgového kmeňa, čo vedie k strate inhibičných regulačných mechanizmov (2). Dôsledkom je progresívna redukcia až úplná strata spánku, vzostup motorickej aktivity a energetického výdaja, kachexia, rozpad cirkadiálnej rytmicity endokrinných a vegetatívnych funkcií s prevahou sympatikotónie, široké spektrum psychických porúch – až k prejavom psychózy a demencie, a napokon smrť, často v dôsledku infekcie. Prípady závažnej nespavosti boli pozorované aj pri traumatických léziách niektorých oblastí CNS, predovšetkým predného hypotalamu. Práve na základe týchto prípadov, ako aj zvieracích modelov bolo zistené, že ventrolaterálna preoptická oblasť hypo-

talamu (VLPO) vysielajú extenzívne GABA-ergické projekcie do iných oblastí mozgu, vrátane oblastí podporujúcich bdenie, ako je histamín-ergické tuberomamillárne jadro (TMN), a je zodpovedná za iniciáciu spánku a udržanie kontinuity spánku. Funkciu VLPO nahrádzajú zrejme svojím pôsobením GABA agonistické lieky, ako sú barbituráty, benzodiazepíny alebo Z-hypnotiká. Je zaujímavé, že predbežné výsledky zo štúdií, používajúcich magnetickú rezonančnú spektroskopiu (MRS), odhaľujú v mozgu zníženú hladinu GABA aj u pacientov s primárnou insomniou bez morfolo- gickej lézie VLPO (3). Z toho by mohlo vyplývať, že u časti pacientov s primárnou insomniou nie sú GABA agonisti len symptomatickou, ale vlast- ne substituálnou terapiou, a preto by mohlo byť v týchto prípadoch diskutabilné ich odporúčané krátkodobé užívanie a postupné vysadzovanie. Na druhej strane, zaujímavé budú aj zobrazova- cie štúdie, ako dokáže u pacientov s primárnou idiopatickou insomniou ovplyvňovať GABA- ergickú aktivitu psychoterapia, obzvlášť kogni- tívno-behaviorálna psychoterapia – nakoľko analogicky, v prípade niektorých neurotransmi- terov, napríklad noradrenalinu a serotonínu, bol zobrazovacími štúdiami dokázaný normalizačný efekt porovnateľný s psychofarmakami, a navyše s dlhodobým pretrvávaním účinku (4).

Špecifickou poruchou, vedúcou k insom- nii, je syndróm nepokojných nôh (RLS), kde sa za patofyziologický podklad pokladá disrupcia metabolizmu železa a dopamín-ergická dysfunk- cia. Z hľadiska psychických funkcií je zaujímavé, že pri RLS sa nielenže vyskytujú častejšie psy- chické poruchy, ako je anxieta alebo depresia (5), čo by mohlo vyplývať logicky zo spánkovej deprivácie, ale ako sa zdá, aj keď zatiaľ viac-me- nej na úrovni kazuistík, samotný RLS môže byť zhoršovaný psychickým stresom, a dokonca niektorými antidepressívami (6).

Sekundárna insomnia pri psychických poruchách

Insomnia môže byť výraznou a komplikujú- cou komorbiditou takmer pri všetkých psychi- ckých poruchách – od úzkostných porúch, de- presívnej poruchy, bipolárnej afektívnej poruchy, schizofrénie až po poruchách osobnosti a k abúzu psychoaktívnych látok. K najčastejším prejavom insomnie pri psychických poruchách patrí predl- žená latencia zaspátia a predčasné ranné pre- búdzanie, pričom zjednodušene možno povedať, že porucha iniciácie spánku je typická hlavne pre úzkostné poruchy, kým kombinácia sťaženého zaspávania a predčasného ranného prebúdzania sprevádza najčastejšie depresiu (1).

Insomnia s neskorým zaspávaním – „sleep onset insomnia“ – u rôznych psychických po- rúch má zrejme určité spoločné charakteristiky, predovšetkým stav nadmerného vybudenia a abnormalitu kognitívnej aktivity, ktorá nejavi spontánny ústup pod vplyvom cirkadiánnych a homeostatických faktorov. Neurobiologické vysvetlenie pretrvávajúcej myšlienkovkej aktivity môže zahŕňať nielen zníženú funkciu GABA- ergickej VLPO hypotalamu, ale aj zvýšený ob- rat dopamínu, ktorý sa vyskytuje okrem iného pri strese, a dysreguláciu autonómneho ner- vového systému s prevahou sympatikotónie. Podľa očakávania bolo zistené, že v porovnaní so zdravými ľuďmi pacienti s insomniou hlásia pred spánkom výrazne intenzívnejšiu kognitívnu aktivitu, sústredenú predovšetkým na vlastné problémy, aktuálne obavy, strach z nezaspá- tia, ako aj na okolité podnety (7). V podstate identické prejavy sú podstatou insomnie, ktorá sa označuje ako psychofyziologická a zahŕňa anticipáciu nespavosti, zamestnávanie sa myš- lienkami na problémy so spánkom a nesprávnu spánkovú hygienu. Je teda logické, že pri zistení takýchto ťažkostí je nutné zamerať sa v terapii na zmiernenie úzkosti, predspánkové odpútanie pozornosti od insomnie a iných problémov, rela- xáčnej techniky a úpravu spánkovej hygieny. Zo spektra psychoterapie sa ako mimoriadne účín- ná ukazuje kognitívno-behaviorálna psychote- rapia. Hyperarousal a neprimeraná kognitívna aktivita, spojené s narušenou iniciáciou spánku, sú obzvlášť typické aj pre niektoré úzkostné po- ruchy, hlavne posttraumatickú stresovú poruchu (PTSP) a generalizovanú úzkostnú poruchu. Pri PTSP je nutné myslieť aj na to, že okrem sťaže- ného zaspávania, spánok môže byť narušený aj komorbidnou depresiou a fragmentovaný čas- tými nočnými morami. Poruchy spánku pri PTSP môžu byť veľmi úporné a viesť k závažnému zhoršeniu denného fungovania. Štúdie opako- vane ukazujú, že okrem psychoterapie a často používaných medikamentov, ako sú SSRI, ben- zodiazepíny a nebenzodiazepínové anxiolytiká, efektívny môže byť pri liečbe chronickej PTSP aj alfa-1 adrenergický antagonista prazosín, a to vrátane účinku na nočné mory a kvalitu spánku (8). Je zaujímavé, že u časti pacientov s PTSP sa môže vyvinúť porucha dýchania vo spánku, pri- čom jej liečba vedie aj k významnému zlepšeniu kvality spánku a ústupu nočných mór (9).

Excesívna myšlienková aktivita a neschop- nosť jej ukončenia je všeobecne známa aj u pacientov s mániou a s abúzom psychosti- mulancií – aj keď v týchto prípadoch je jej pod- kladom často motivovaná aktivita a subjektívne

môže byť prežívaná veľmi príjemne. Z hľadiska neurobiológie prichádza do úvahy zvýšená no- radrenergická a dopamín-ergická aktivita a štúdie autonómneho systému ukazujú zníženú varia- bilitu srdcovej frekvencie a nižší tonus vagu pri mánii (10). Zaujímavé sú pritom epidemiologické zistenia, že u bipolárnej afektívnej poruchy (BAP) je mimoriadne vysoká prevalencia úzkostných porúch (11), čo môže okrem iného odrážať práve dispozíciu k hyperarousalu. V literatúre o BAP sa často uvádza, že spánková deprivácia nie je len následkom, ale dokonca spúšťačom manických epizód, ale výsledky z výskumu v tejto oblasti nie sú konzistentné. Jeden z prvých súhrnov dáť o efekte terapeutickú spánkovú depriváciu na depresívnych pacientov s BAP naznačoval, že až 29% pacientov sa po tejto intervencii má tendenciu prešmyknúť do mánie, ale novšia a pomerne rozsiahla štúdia potvrdila tento fe- nomén len u 5% pacientov, respektíve u 6% bol zaznamenaný prešmyk do hypománie (12). Napriek tomu sa zdá, že významné percento pacientov s BAP (41–77%) prežíva príznaky in- somnie ešte pred nástupom elevácie nálady a že ide o ďaleko najčastejší prodromálny príznak pred manickou epizódou (13). Prekvapivo, poly- somnografická štúdia u manických pacientov preukázala podobné nálezy ako pri depresii – teda prerušovaný spánok, skrátenú latenciu REM spánku a zvýšenú REM denzitu (14). Na objasne- nie vzťahu medzi poruchou spánku a nástupom manických epizód, a prípadne ďalšie potrebné spúšťajúce faktory, budú ale potrebné ešte ďalšie a detailnejšie štúdie. Čo sa týka terapie, je známe a dokumentované, že práve úprava insomnie môže viesť k rýchlemu a dramatickému ústupu manických symptómov – u približne jednej tre- tiny sa ako efektívne ukázali v priebehu 3–5 dní benzodiazepíny, zatiaľčo u dvoch tretín došlo k úprave až po nasadení tymostabilizátorov ale- bo antipsychotika (12). Z viacerých štúdií vyplýva, že úprava spánku pri mánii je – ak aj nie kauzálna terapeutickým faktorom – tak prinajmenšom nepochybým markerom rýchlejšieho ústupu symptómov a lepších výsledkov liečby.

Podobne môže viesť k insomnii zvýšená psy- chomotorická aktivita a v mnohých prípadoch aj úzkosť v akútnom štádiu schizofrénie. Podľa jednej z väčších štúdií bola ale insomnia zistená až u 44% pacientov s diagnózou schizofrénie alebo schizoafektívnej poruchy v ambulantnej starostlivosti (15). Podobne ako pri mánii sa pri- tom zdá, že insomnia môže byť prinajmenšom prodrómom psychotického relapsu, a navyše predikuje výraznejšie zhoršenie psychotických príznakov po vysadení medikácie (16). Vzhľadom

na to, že halucinácie, bludy, disociatívne príznaky, kognitívna dysfunkcia a emočná oploštenosť môžu byť dôsledkom dlhšej spánkovej deprivácie aj u zdravých ľudí, u pacientov s psychózou má explorácia kvality spánku a jej normalizácia obzvlášť veľký význam. Je pritom nutné myslieť na možnosť, že – na rozdiel od pacientov s inými typmi insomnie – pacienti s psychotickým ochorením sa na nespavosť nemusia spontánne sťažovať, či už v dôsledku disimulácie alebo negatívnych príznakov. Potrebná je teda citlivá explorácia a objektívna anamnéza. Ako terapia pripadajú do úvahy bežné hypnotiká, úprava antipsychotickej medikácie, ale potenciálny benefit ukazujú aj nové a pomerne nečakané možnosti, ako je napríklad melatonín (17).

Insomnia sprevádza logicky aj abúzus psychostimulantov a vysadzovanie tlmivých látok, ako sú benzodiazepíny a alkohol. Zdanlivo paradoxný je fakt, že platí aj pravý opak – dlhodobý abúzus stimulantov môže viesť k hypersomnii, zatiaľčo chronický abúzus tlmivých látok môže indukovať insomniu. V skutočnosti tento jav ale nie je prekvapivý, nakoľko pôsobenie psychoaktívnych látok na CNS nie je len jednoducho inhibičný alebo stimulačný, ale zahŕňa aj účinky na modulačné neurotransmiterové systémy, ovplyvňuje spánkovú architektúru, a navyše vo väčšine prípadov vykazuje fenomén tolerancie a potreby stále vyšších dávok. Častým a veľmi prehliadaným problémom je abúzus kofeínu. Viaceré veľké štúdie preukazujú, že nadmerné užívanie kofeínu môže byť spojené nielen s insomniou, ale aj s jej zdanlivo paradoxným následkom – zvýšenou dennou spavosťou (18). Ak je možné, vždy je potrebné pátrať po prípadnej poruche spánku ešte pred vznikom abúzu, nakoľko užívanie stimulantov môže byť pokusom o samoliečbu únavy alebo hypersomnie, zatiaľčo užívanie hypnotík, vrátane alkoholu, môže byť pokusom o samoliečenie nespavosti – a samotná liečba závislosti bez terapie jej prvotnej príčiny by bola s najvyššou pravdepodobnosťou neefektívna.

Čo sa týka depresie, podľa súčasných odhadov má poruchy spánku až 80% depresívnych pacientov. Insomnia pri depresii je veľmi charakteristická predčasným nočným prebudením s neschopnosťou opätovného znovuzaspátia, pričom veľmi typickým je budenie medzi 3.–4., prípadne 4.–5. hodinou rannou. Táto abnormalita sa často dáva do súvisu s predsunutím niektorých cirkadiálnych rytmov, predovšetkým REM spánku, sekrecie ACTH, kortizolu, TSH a melatonínu, a ich nesúlados s fázou spánok-bdenie. Vzhľadom na skrátenú latenciu, zvýšenú denzitu

REM spánku, ako aj časté budenie z REM štádia, výskum sa orientuje aj na štúdium rušivých emotívnych snov pri depresii. Spontánne vybavovanie snov pri depresii nebolo síce konzistentne preukázané, ale štúdia skúmajúca afektívny náboj snov pri prebudení z REM spánku preukázala, že pacienti, ktorí vykazovali remisiu, mali vyšší výskyt negatívnych snov na začiatku noci ako na konci noci, zatiaľčo pacienti v štádiu depresie vykazovali nižší výskyt negatívnych snov na začiatku ako na konci noci – autori to vysvetľujú ako zlyhanie progresívnej emočnej regulácie počas REM spánku (19). Zvýšený výskyt nočných mór bol dokumentovaný u pacientov s vysokou mierou suicidality. Štúdie, ktoré by podporili alebo vyvrátili vplyv snovej aktivity na nočné budenia u pacientov s depresiou, však zatiaľ chýbajú. Podobne, ako v prípade vyššie spomenutých porúch, aj pri depresii – prinajmenšom u časti pacientov – insomnia často predchádza depresii, ale ani tu nie je jasné, či v kauzálnej súvislosti alebo ako púhy prodróm. Liečba samotnej insomnie bez terapie poruchy nálady vo väčšine prípadov nevedie k ústupu depresie – ale na druhej strane, terapia orientovaná súčasne na náladu aj na príznaky insomnie má lepšie výsledky ako terapia orientovaná iba na náladu. Obvykle ale platí, že insomnia pri depresii sa upraví pri účinnej antidepressívnej liečbe alebo psychoterapii, takže dlhodobé podávanie hypnotík sa neodporúča. Pri urputných insomniách možno dať prednosť sedatívnym antidepressívam, ako sú tricyklické antidepressíva s preferenčne serotonínovým účinkom, lieky zo skupiny NaSSA, SARI, prípadne melatonínové agonisty.

Záver

Insomnia patrí k jedným z najčastejších komorbidít psychických ochorení a má výraznú tendenciu zhoršovať ich priebeh a brániť účinnej terapii. Okrem vyššie spomenutých následkov vplyvom na kognitívne funkcie narúša schopnosť spolupracovať pri psychoterapii a uplatňovať vlastné zvládacie mechanizmy. Prostredníctvom únavy zhoršuje pracovné a spoločenské uplatnenie, a navyše otvára priestor pre osamelé ruminácie a fixáciu pocitu bezmocnosti. Jej včasnú rozpoznávanie a liečba patrí preto k jedným zo základných úloh psychiatri.

Literatúra

1. Taylor DJ, Lichstein KL, Durrence HH, et al. Epidemiology of insomnia, depression, and anxiety. *Sleep* 2005; 28(11): 1457–1464.
2. Lugaresi E, Tobler I, Gambetti P, Montagna P. The pathophysiology of fatal familial insomnia. *Brain Pathol.* 1998; 8(3): 521–526.

3. Winkelman JW, Buxton OM, Jensen JE, et al. Reduced brain GABA in primary insomnia: preliminary data from 4T proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS). *Sleep*. 2008; 31(11): 1499–1506.
4. Minárik P, Černák P, Hašto J, et al. Križovatky psychoterapie a neurovied, nové trendy v neurovedách. Vydavateľstvo-F, Trenčín 2009: 74.
5. Sevim S, Dogu O, Kaleagasi H, et al. Correlation of anxiety and depression symptoms in patients with restless legs syndrome: a population based survey. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 75(2): 226–230.
6. Hoque R, Chesson AL Jr. Pharmacologically induced/exacerbated restless legs syndrome, periodic limb movements of sleep, and REM behavior disorder/REM sleep without atonia: literature review, qualitative scoring, and comparative analysis. *J Clin Sleep Med*. 2010; 15; 6(1): 79–83.
7. Harvey AG. Pre-sleep cognitive activity: a comparison of sleep-onset insomniacs and good sleepers. *Br J Clin Psychol*. 2000; 39(Pt 3): 275–286.
8. Raskind MA, Peskind ER, Hoff DJ, et al. A parallel group placebo controlled study of prazosin for trauma nightmares and sleep disturbance in combat veterans with post-traumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 2007; 15; 61(8): 928–934.
9. Krakow B, Lowry C, Germain A, et al. A retrospective study on improvements in nightmares and post-traumatic stress disorder following treatment for co-morbid sleep-disordered breathing. *J Psychosom Res*. 2000; 49(5): 291–298.
10. Henry BL, Minassian A, Paulus MP, et al. Heart rate variability in bipolar mania and schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 2010; 44(3): 168–176.
11. Kessler R, Standig P, Witten HU, et al. Lifetime co-morbidities between social phobia and mood disorders in US nationals Comorbidity Survey. *Psychological Medicine* 1999; 29: 555–556.
12. Colombo C, Benedetti F, Barbini B, et al. Rate of switch from depression into mania after therapeutic sleep deprivation in bipolar depression. *Psychiatry Res* 1999; 86: 267–270.
13. Jackson A, Cavanagh J, Scott J. A systematic review of manic and depressive prodromes. *J Affect Disord*. 2003; 74(3): 209–217.
14. Hudson JI, Lipinski JF, Keck PE Jr, et al. Polysomnographic characteristics of young manic patients. Comparison with unipolar depressed patients and normal control subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49(5): 378–383.
15. Palmese LB, DeGeorge PC, Ratliff JC, et al. Insomnia is frequent in schizophrenia and associated with night eating and obesity. *Schizophr Res*. 2011 Aug 17.
16. Chernerinski E, Ho BC, Flaum M, et al. Insomnia as a predictor for symptom worsening following antipsychotic withdrawal in schizophrenia. *Compr Psychiatry* 2002; 43(5): 393–396.
17. Suresh Kumar PN, Andrade C, Bhakta SG, et al. Melatonin in schizophrenic outpatients with insomnia: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2007; 68(2): 237–241.
18. Roehrs T, Roth T. Caffeine: sleep and daytime sleepiness. *Sleep Med Rev*. 2008; 12(2): 153–162.
19. Cartwright R, Young MA, Mercer P, et al. Role of REM sleep and dream variables in the prediction of remission from depression. *Psychiatry Res*. 1998; 21; 80(3): 249–255.

Článek doručen redakci: 21. 10. 2011

Článek přijat k publikaci: 14. 11. 2011

MUDr. Juraj Piško

Neurologická klinika 1. LF UK a VFN
Kateřinská 32, 120 00 Praha 2
jurajpisko@gmail.com