

Neuromodulace sakrálních nervů při řešení inkontinence stolice

Sacral Nerve Neuromodulation in the Treatment of Faecal Incontinence

Souhrn

Úvod: Inkontinence stolice je závažný fyzický a psychosociální problém. Možnosti chirurgické léčby jsou často neuspokojivé s různými výsledky a další možnosti léčby jsou omezeny. Neuromodulace sakrálních nervů využívá efektu elektrické stimulace sakrálních nervů k fyziologickému účinku na dno pánevní. **Cíl:** Cílem studie je stanovení efektu neuromodulace sakrálních nervů při korekci u idiopatické inkontinence stolice. **Soubor a metodika:** Dle stanovených indikačních kritérií jsme hodnotili výsledky neuromodulace sakrálních nervů. Léčba vždy navazovala na rehabilitaci včetně využití biologické zpětné vazby. Hodnotili jsme podíl neuromodulace na funkci svěračů pomocí anorektální perfuzní manometrie. **Výsledky:** Neuromodulace podstatně zlepšila kontinenci stolice u více než 50 % pacientů. Dle anorektální perfuzní manometrie došlo ke zvýšení klidového tlaku i tlaku v sevření v ampule rekta. **Závěr:** Neuromodulace je miniinvasivní metoda účinně korigující inkontinenci stolice s minimální morbiditou.

Abstract

Background: Faecal incontinence causes a high degree of physical, social and psychological impairment. Surgical management is often unsatisfactory, with variable outcome and limited further options. Sacral nerve stimulation uses electrical stimulation applied to the sacral nerves, eliciting a physiological effect on pelvic floor. **Aim:** The aim of our work was to evaluate the effect of sacral nerve neuromodulation in idiopathic faecal incontinence patients. **Methods:** We reviewed the results of sacral nerve neuromodulation according to defined indication criteria. Neuromodulation always followed a rehabilitation, including the use of biofeedback. We analyzed exact measurements of anal sphincters (anorectal manometry). **Results:** Neuromodulation improved faecal incontinence significantly in more than 50% patients. Anorectal manometry values correlate with subjective improvement in symptoms. **Conclusion:** Neuromodulation is a minimally invasive method that effectively corrects faecal incontinence with minimal morbidity.

Podporováno grantovým projektem IGA MZ ČR 10249–3/2009.

Úvod

Použití sakrální neuromodulace (SNS) v léčbě inkontinence stolice pro morfolo- gicky intaktní, ale funkčně nedostatečné svěrače a svalstvo pánevního dna, stejně

jako pro některé defekty sfinkteru se v současné době jeví jako velice atraktivní alternativa chirurgického výkonu [1]. Elektrická stimulace periferních nervů zásobu- jících příčně pruhované svalstvo análního

sfinkteru na úrovni sakrálních míšních nervů využívá přístupu k nejdálšímu společnému umístění duální inervace peri- ferním nervem tohoto svalu. Původně [1] byla tato metoda koncipována k léčbě in-

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmě- tem studie nemají žádné komerční zájmy. The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů. The Editorial Board declares that the manu- script met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

**P. Vlček¹, I. Čapov¹,
L. Veverková¹, J. Korbička¹,
J. Cagaš¹, P. Vlčková²,
J. Dolina², D. Bartůšek³,
H. Streitová⁴**

¹ I. chirurgická klinika LF MU
a FN u sv. Anny v Brně

² Interní gastroenterologická klinika
LF MU a FN Brno

³ Radiologická klinika LF MU a FN Brno

⁴ I. neurologická klinika LF MU
a FN u sv. Anny v Brně



MUDr. Petr Vlček, Ph.D.
I. chirurgická klinika
LF MU a FN u sv. Anny v Brně
Pekařská 53
656 91 Brno
e-mail: petr.vlcek@fnusa.cz

Přijato k recenzi: 22. 1. 2013

Přijato do tisku: 4. 11. 2013

Klíčová slova

inkontinence stolice – neuromodulace
sakrálních nervů – anální svěrače

Key words

faecal incontinence – neuromodulation –
anal sphincters

kontinence moči a následně byla rozvíjena k léčbě inkontinence stolice [2–5]. Efekt metody je vyhodnocen nejdříve peroperačně v podobě sevření zevního svěrače (peroperační nervová evaluace, Preoperative Nerve Evaluation, PNE) a poté následuje dočasná (subchronická) stimulace od jednoho do několika týdnů (nejčastěji perioda 14 dnů). Pokud je klinicky pozitivní efekt během této zkušební doby, pacienti jsou indikováni k trvalé (chronické) stimulaci. Tento postupný přístup je široce přijímán jako standard. Při hodnocení výsledků včetně hodnocení kvality života je patrné zlepšení v dlouhodobém sledování [6,7].

Velmi důležitá jsou anamnestická data a klinické vyšetření, které již umožňují rozdělit pacienty do dvou skupin – pacienty s urgencemi, kdy dochází k imperativním defekacím, a pacienty s pasivní inkontinencí s deficitem senzitivních funkcí. U druhé skupiny jsou výsledky při neuromodulaci lepší, avšak toto rozdělení nevede ke zrušení indikace neuromodulace.

Součástí vyšetřovacího postupu je dále interní vyšetření [8–11], transrektální endosonografie, funkční vyšetření anorekta a kolonoskopie, kde je nutné dodržovat, stejně jako při všech ostatních endoskopických vyšetřeních, zásady bezpečné digestivní endoskopie [12–17]. Musí být vyloučeno primárně infekční či zánětlivé onemocnění střeva [18]. Obecně platí, že čím menší léze zevního svěrače, tím vhodnější indikace k neuromodulaci. Většina studií řeší inkontinenci stolice bez defektu svěrače [18–22], jsou známé dobré výsledky u pacientů po sfinkteroplastice [6] či u pacientů s prokázaným defektem svěračů (30 stupňů) [4,23].

Funkční vyšetření anorekta se zaměřuje na měření klidového tlaku, maximální volní kontrakce (squeeze), rektoanálního inhibičního reflexu a maximálního tolerovaného objemu (volumu). Vyšetření je doplněno o vektorovou analýzu [6,7,19–24]. Rovněž alespoň jednostranné měření latence pudendálního nervu (Pudendal Nerve Motor Terminal Latence, PNMTL) považuje mnoho autorů za důležitý prediktivní faktor [6,7,18,25]. Gano et al ve své studii potvrdili korelaci chybějícího vedení pudendálními nervy oboustranně a nedostatečné odpovědi na PNE [18]. Vzhledem k nejednoznačnému efektu neuromodulace na funkci análních svěračů [6,7,18–22,24] byl cílem naší stu-

die právě vliv neuromodulace na perfuzní anorektální manometrii.

Do indikací mohou být zahrnuty stavy po chirurgických intervencích, systémové choroby a poranění CNS. Chirurgické intervence přitom nejsou omezeny jen na porodní poranění, ale uplatňují se i při operacích pro fistulace, fisury, hemoroidy, prolaps rekta, sklerodermii [26], sclerosis multiplex [21], meningomyelokélu [21] a různá poranění míchy. Dle některých protokolů jsou však vyloučeni pacienti s prolapsem rekta, syndromu cauda equina, sakrální ageneze či před ozářeními malé pánve, indikace ovšem může být objektem dalšího upřesnění [22]. Vhodné je provedení zobrazovacího vyšetření, jako je magnetická rezonance malé pánve, a to z důvodu ozřejnění anatomické situace a objektivizace eventuální strukturní patologické léze zúčastněných orgánů [27].

Soubor a metodika

V našem souboru jsme se zaměřili na srovnání výsledků perfuzní anorektální manometrie před neuromodulací a po ní. Pro popis dat bylo použito standardních popisných statistik (průměr a rozsah hodnot).

Technika neuromodulace sakrálních nervů

Podle původního konceptu se technika pro stimulaci sakrálního nervu skládá ze dvou diagnostických a jedné terapeutické fáze:

1. Akutní perkutánní vyšetření sakrálních nervů (diagnostická fáze)

Spočívá v zavedení jehlové elektrody do dorzální části foramina sacralia v rozsahu S2–S4 a jejího spojení se zevním neurostimulátorem. Současně se testuje efekt stimulace detekovaných sakrálních spinálních nervů na sílu kontrakce svěrače a uzávěr análního kanálu (PNE). Tímto způsobem se určuje optimální místo pro stimulaci.

Pokud je akutní stimulační test úspěšný, následuje ihned v této optimální lokalizaci subchronické perkutánní vyšetření nervu, které je testem potenciálního efektu stimulace na anální (močovou) inkontinenci. Perkutánně se do vybraného otvoru křížové kosti k sakrálnímu nervu implantuje definitivní drátová elektroda se zpětnými trny (Medtronic 3889 nebo

3093). Zevní volná část této elektrody je vyvedena podkožním tunelem do podkožní kapsy, jež se vytvoří z krátkého řezu nad hranou pánevní kosti (crista iliaca) a je spojena se zevním pulzním generátorem pomocí spojovacího vodičného drátu. Vybraný sakrální nerv je poté stimulován kontinuálně, frekvence 15 Hz, šířka impulzu 210 μ s (mikrosekund) a amplituda, tj. stimulační intenzita 1–10 voltů. Pacient je poučen o vyplňování pracovního deníku anální inkontinence. Do něj zaznamenává inkontinentní epizody, především jejich frekvenci a stupeň v průběhu 1–3 týdnů stimulace. Test je považován za pozitivní, pokud dojde k plnému obnovení kontinence nebo více než 50% snížení inkontinentních epizod pro řídkou a formovanou stolicí během testu a rychlý návrat ke stavu inkontinence před zahájením testu po přerušení stimulace. Jedná se o kritérium přechodu ve druhou fázi.

2. Druhá fáze (terapeutická)

Spočívá v implantaci permanentního neurostimulátoru (Medtronic Interstim 3023, Interstim II 3058) do vypreparované podkožní kapsy, kde se napojí na implantovanou elektrodu. Po operaci se opět nastaví stimulační parametry pomocí lékařského programátoru, stimulace je kontinuální a její hladina se obvykle pohybuje těsně nad percepčním prahem. To znamená, že intenzita je nastavena na nejnižší hodnoty, při kterých pacient ještě vnímá stimulační efekt. Pacient většinou pociťuje chvění, brnění, klepání a podobné pocity v oblasti anu, perinea, šourku či vagíny. Pacient obdrží kapesní ovladač, kterým může v případě potřeby snižovat či zvyšovat stimulační intenzitu nebo vypínat a zapínat stimulátor – prostým přiložením na místo implantace.

Obě tyto fáze lze provádět v lokální anestezii, na našem pracovišti jsme volili v první fázi celkovou anestezii. Odstup mezi první a druhou fází implantace se řídí zhodnocením optimálního efektu (1–3 týdny).

Indikace či kontraindikace k neuromodulaci byly přesně specifikovány:

Vstupní kritéria

- Intaktní MSE (zevní svěrač, musculus sfincter externus) či léze do 30 % (dle transrektální endosonografie či magnetické rezonance),

Tab. 1. Anorektální perfuzní manometrie – neuromodulace při klidovém tlaku a tlaku v sevření (mm Hg).

	Předoperační	Po šesti měsících		Předoperační	Po šesti měsících
neuromodulace klidový tlak (n = 15)	23,6 (18–36)	33,8 (26–48)	neuromodulace tlak v sevření (n = 15)	42 (26–48)	124 (98–128)

- epizoda inkontinence tuhé stolice minimálně jedenkrát týdně,
- trvání obtíží jeden rok a více,
- nedostatečný efekt rehabilitace včetně biofeedbacku,
- pacient byl seznámen s alternativními způsoby léčby,
- věk 18–75 let.

Vylučovací kritéria

- Karcinom anorekta či stav po léčbě neodjuvancí (dva roky),
- kongenitální anorektální malformace,
- kompletní prolaps rekta,
- inkontinence jen pro plyny,
- nespecifické střevní záněty,
- dráždivý tračník,
- derivace střeva,
- kompletní míšňní léze,
- krvácení do GIT,
- infekce,
- dekubity v místě implantace,
- psychiatrické choroby a nedostatečné mentální předpoklady,
- rozsáhlé devastace zevního sfinkteru,
- kardiostimulátor,
- závažné neurologické onemocnění (Parkinsonova nemoc),
- gravidita.

Soubor pacientů na I. chirurgické klinice FN u sv. Anny v Brně zahrnuje 15 pacientů (VIII/2010–VIII/2011), a to 14 žen a jednoho muže. Průměrný věk byl 62 let (44–69). V etiologii převažovala idiopatická inkontinence (12x), 1x stav po rektopexi bez recidivy prolapsu s insuficiencí MSE, 2x po overlapping plastice zevního svěrače (MSE). Primárně byla zavedena elektroda a zevní stimulátor Medtronic 3025. Následovala implantace permanentního stimulátoru (Medtronic Interstim II 3058 či Interstim 3023) v intervalu 1–3 týdny po ověření funkce dočasné stimulace.

Výsledky

Ve dvou případech z 15 (14 %) došlo k explantaci elektrody: parestezie DK

u pacienta s vertebrogenními bolestmi (nutná diferenciací obtíží, kdy byla diagnostikována protruze disku), a pro alergickou reakci na zakončení elektrody (polyvalentní alergička). Infekční či jiné obtíže jsme nepozorovali. Frekvence byla nastavena v rozsahu 14–15 hertzů, pulzní šířka 210 mikrosekund, amplituda 1–3 voltů. Byl iniciován pacientův programmer (iCon). Během dočasné stimulace však došlo k podstatnému snížení epizod inkontinence (pod 50 %). Počet epizod inkontinence stolice za jeden týden se snížil ze 28 (9–34) na šest (2–9) u všech pacientů. Rovněž Holschneiderův index (skórování inkontinence stolice) se významně zvýšil po implantaci ze dvou (0–4) na 11 (9–12). Morbidita po implantaci trvalé stimulace byla nulová.

Při srovnání výsledků anorektální manometrie nedochází k významnému zvýšení bazálního tlaku. Výsledky defekografického vyšetření jsou rovněž bez významných rozdílů. Subjektivně dochází ke zlepšení zejména senzoryckých funkcí. Po zavedení neuromodulace byly zjištěny statisticky významné rozdíly zejména při tlaku v sevření (tab. 1).

Diskuze

V naší studii jsme prokázali vliv neuromodulace zejména na funkci zevního svěrače (tlak v sevření – squeeze), dostupné studie zatím tuto závislost jednoznačně neformulují [5–7,20–22].

Průkaz zvýšeného tlaku v sevření (squeeze) naznačuje, že neuromodulace zesiluje volní aktivitu zevního svěrače. Mechanismus tohoto efektu může zahrnovat buď hypertrofii stávajících svalových vláken, nebo změnu v typu svalových vláken, a to kvůli trvalému tréninkovému efektu vede k nízkofrekvenční stimulaci vyvolané transformací rychlých svalových vláken (typ II) v odolná vlákna (typ I) [5,28,29]. Studie prokazují efekt na rektální senzitivitu poukazují na ovlivnění aferentních smyslových vláken konečnicku [6,19]. V podrobné studii

autorů Vaizey et al [19] bylo prokázáno, že neuromodulace ovlivňuje rektální citlivost a kontraktilitu, stejně jako anální motilitu. Je pravděpodobné, že neuromodulace ovlivňuje změněnou funkci mnoha nervových vláken včetně somatických vláken do EAS a pánevního dna, vegetativní vlákna do vnitřního análního svěrače a tlustého střeva, a senzorycká aferentní vlákna z řiti a konečnicku [6]. Sakrální nervová stimulace jako možnost léčby fekální inkontinence ukázala příznivé výsledky nejen krátkodobě, ale i dlouhodobě sledovaných studií. Modalita se nejlépe hodí pro pacienty s morfologicky intaktním svěračem, kdy inkontinence vychází spíše z funkčního než anatomického deficitu. Mechanismus efektu neuromodulace je stále v současné době nejasný a je pravděpodobně multifaktoriální. Experimentální údaje ukazují na ovlivnění příčné pruhované svalové aktivity, stejně jako na ovlivnění sakrálních reflexů, které regulují rektální citlivost a kontraktilitu.

Naše výsledky v kontextu světové literatury potvrzují dominantní roli neuromodulace v ovlivnění inkontinence stolice, resp. komplexně v řešení anorektální dysfunkce. Jedná se o metodu jednoduchou, minimálně zatěžující pacienta a s minimálními komplikacemi. Výsledek léčby je možno predikovat na základě krátkodobého testu, bez nutnosti trvalé implantace stimulátoru.

Závěr

V naší práci seznamujeme čtenáře s touto zajímavou a efektivní, byť u nás ještě ne příliš rozšířenou léčebnou metodou na pomezí oborů neurologie, gastroenterologie a chirurgie. Ukazujeme indikace neuromodulace sakrálních nervů při korekci inkontinence stolice, principy léčby, vlastní provedení a sledování takto léčebných nemocných.

Naše zkušenosti ukázaly významné (o 50 %) zlepšení poruch kontinence u 13 pacientů (tedy 100 % pacientů) po první fázi operace. Plné kontinence do-

sáhlo šest pacientů (tedy 46 % pacientů). Jedná se o metodu bezpečnou s minimální morbiditou a navíc efektivní pro možnost perkutánní zkoušky. Jen jednou jsme zaznamenali alergickou reakci nutící k explantaci elektrody (6 %). Dosud jsme nezaznamenali dislokaci elektrody, infekci či hematoma. Jde o metodu minimálně zatěžující pacienta, lze ji provádět rovněž v lokální anestezii.

Literatura

- Matzel KE, Schmidt RA, Tanagho EA. Neuroanatomy of the striated muscular anal continence mechanism: implications for the use of neurostimulation. *Dis Colon Rectum* 1990; 33(8): 666–673.
- Schmidt RA, Senn E, Tanagho EA. Functional evaluation of sacral nerve root integrity. Report of a technique. *Urology* 1990; 35(5): 388–392.
- Schmidt RA. Applications of neurostimulation in urology. *Neurourol Urodyn* 1988; 7(6): 585–592.
- Thon WF, Baskin LS, Jonas U, Tanagho EA, Schmidt RA. Surgical principles of sacral foramen electrode implantation. *World J Urol* 1991; 9(3): 138–141.
- Matzel KE, Stadelmaier U, Hohenfellner M, Gall FP. Electrical stimulation of sacral spinal nerves for treatment of faecal incontinence. *Lancet* 1995; 346(8983): 1124–1127.
- Kenefick NJ, Vaizey CJ, Cohen RC, Nicholls RJ, Kamm MA. Medium-term results of permanent sacral nerve stimulation for faecal incontinence. *Br J Surg* 2002; 89(7): 896–901.
- Matzel KE, Stadelmaier U, Hohenfellner M, Hohenberger W. Chronic sacral spinal nerve stimulation for fecal incontinence: long-term results with foramen and cuff electrodes. *Dis Colon Rectum* 2001; 44(1): 59–66.
- Špác J, Kianička B. Diabetes mellitus a hypertenze. *Postgraduální medicína* 2010; 12(8): 945–949.
- Špác J, Souček M, Kianička B. Diuretika u hypertenze. *Med pro praxi* 2010; 7(3): 105–110.
- Špác J, Kianička B. Nové postupy v antikoagulační léčbě u seniorů s fibrilací síní. *Kardiol Rev* 2012; 14(1): 22–26.
- Řiháček I, Fráňa P, Souček M, Plachý M, Kianička B. Diurnální variabilita krevního tlaku u pacientů s hypertenzí a revmatoidní artritidou. *Vnitř Lék* 2009; 55(2): 111–116.
- Kianička B, Bílková I. Neobvyklý ERCP nálezy cizího tělesa v hepatocholeodochu a jeho úspěšné endoskopické odstranění. *Cesk Slov Gastroent* 1996; 50(2): 48–51.
- Kianička B, Bednařík L, Simonová H. Přínos akutní terapeutické ERCP na gastroenterologickém pracovišti: zhodnocení významu endoskopických pohotovostních služeb. *Cesk Slov Gastroent* 1997; 51(5): 156–160.
- Dítě P, Papík Z, Novotný I, Kunovská M, Kianička B, Zavoral M et al. Prospektivní multicentrická studie endoskopické terapie akutní biliární pankreatitidy versus akutní cholangitidy. *Cesk Slov Gastroent Hepatol* 2005; 59(4): 635–638.
- Dítě P, Papík Z, Kunovská M, Novotný I, Kianička B, Piskač P et al. Urgentní endoskopická papilosfinkterotomie u osob starších 70 let. *Vnitř Lék* 2005; 51(5): 529–532.
- Kianička B, Dítě P, Suškevič I. Endoskopická diagnostika a léčba biliárních komplikací po laparoskopické cholecystektomii. *Vnitř Lék* 2007; 53(11): 1182–1189.
- Kianička B, Dítě P, Piskač P. Endoskopická diagnostika a léčba pankreatobiliárních onemocnění u pacientů po resekci žaludku podle Billrotha II. *Vnitř Lék* 2009; 55(11): 1043–1050.
- Ganio E, Luc AR, Lerico G, Trompetto M. Sacral nerve stimulation for treatment of fecal incontinence: a novel approach for intractable fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 2001; 44(5): 619–629.
- Vaizey CJ, Kamm MA, Turner IC, Nicholls RJ, Wołoszko J. Effects of short-term sacral nerve stimulation on anal and rectal function in patients with anal incontinence. *Gut* 1999; 44(3): 407–412.
- Malouf AJ, Vaizey CJ, Nicholls RJ, Kamm MA. Permanent sacral nerve stimulation for fecal incontinence. *Ann Surg* 2000; 232(1): 143–148.
- Rosen HR, Urbarz C, Holzer B, Novi G, Schiessel R. Sacral nerve stimulation as a treatment for fecal incontinence. *Gastroenterology* 2001; 121(3): 536–541.
- Leroi AM, Michot F, Grise P, Denis P. Effect of sacral nerve stimulation in patients with fecal and urinary incontinence. *Dis Colon Rectum* 2001; 44(6): 779–789.
- Matzel KE, Kamm MA, Stösser M, Baeten CG, Christiansen J, Madoff R et al. Sacral spinal nerve stimulation for faecal incontinence: multicentre study. *Lancet* 2004; 363(9417): 1270–1276.
- Kenefick NJ, Emmanuel A, Nicholls RJ, Kamm MA. Effect of sacral nerve stimulation on autonomic nerve function. *Br J Surg* 2003; 90(10): 1256–1260.
- Kenefick NJ, Vaizey CJ, Nicholls RJ, Cohen R, Kamm MA. Sacral nerve stimulation for faecal incontinence due to systemic sclerosis. *Gut* 2002; 51(6): 881–883.
- Vaizey CJ, Kamm MA, Roy AJ, Nicholls RJ. Double-blind crossover study of sacral nerve stimulation for fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 2000; 43(3): 298–302.
- Vaniček J, Krupa P. Vyšetření zobrazením magnetickou rezonancí v urologických indikacích. *Urol List* 2006; 4(2): 44–49.
- Pette D, Vrbova G. Adaptation of mammalian skeletal muscle fibers to chronic electrical stimulation. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1992; 120: 115–202.
- Salmons S, Henriksson J. The adaptive response of skeletal muscle to increased use. *Muscle Nerve* 1981; 4(2): 94–105.

Nabídka pro partnery

Česká neurologická společnost nabízí farmaceutickým firmám, výrobcům lékařské techniky i dalším subjektům partnerství založené na dlouhodobém vztahu mezi lékaři, odborníky v oblasti neurologie tak, aby byla zajištěna kontinuita spolupráce v dlouhodobém horizontu. Nabízíme tak možnost oslovit cílovou skupinu odborníků pro vybudování trvalého vztahu mezi lékaři a farmaceutickými firmami vedoucí k zlepšení péče o naše pacienty.

Co Vám můžeme nabídnout?

- Uveřejnění loga partnera na webové stránce České neurologické společnosti s prolinkem na vlastní webové stránky (možno včetně profilu partnera).
- Uveřejnění loga partnera v tiskovinách vydávaných ČNS ČLS JEP – časopis Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie.
- Uveřejnění loga partnera v elektronickém Zpravodaji ČNS (4x v průběhu 12 měsíců) rozesílaném členům společnosti (cca 1000 kontaktů).
 - Vlastní článek/reklama v elektronickém Zpravodaji ČNS (4x v průběhu 12 měsíců) v rozsahu 1800 znaků.
 - Vlastní článek/reklama na webových stránkách společnosti po dobu jednoho měsíce.

V případě zájmu, prosíme, kontaktujte sekretariát neurologické společnosti, slečnu Denisu Hejdukovou, sekretariat@czech-neuro.cz.