

# Paraneoplastické neurologické syndrómy a *in vitro* diagnostika onkoneuronálnych protilátok

**RNDr. Marcela Popovňáková**

Medirex, a. s., člen skupiny **MEDIREX GROUP**, Košice

Paraneoplastický syndróm je súbor všetkých symptómov, ktoré sa objavia v dôsledku prítomnosti nádoru, ale nesúvisia priamo s jeho rastom ani so vznikom metastáz. Môže postihovať akúkoľvek časť nervového systému, nervovosvalové spojenia a svaly alebo jednotlivé bunky, napríklad gangliové bunky zadných mozgových kmeňov. Vzniká v dôsledku skríženej imunitnej reakcie medzi nádorovými bunkami a zložkami nervového systému. Prítomnosť paraneoplastického syndrómu môže byť prvým varovným signálom, ktorý sa objaví aj niekoľko mesiacov skôr ako primárny nádor.

**Kľúčové slová:** paraneoplastický syndróm, onkoneuronálne protilátky

## *Paraneoplastic neurological syndromes and in vitro diagnostics of onconeural antibodies*

Paraneoplastic syndrome is a collection of all the symptoms that occur due to the presence of the tumor, but not directly related to the growth or the development of metastases. They can affect any part of the nervous system, neuromuscular junction and muscle, or individual cells for example ganglion cells hind brain stem. They arise due crossed the immune response between tumor cells and components of the nervous system. The presence of paraneoplastic syndrome may be the first warning sign that appears several months earlier than the primary tumor.

**Key words:** paraneoplastic syndrome, onconeural antibodies

Newsrab, 2016; roč. 7(1): 45–49

## Úvod

Paraneoplastické neurologické syndrómy (PNS) sú syndrómy vyvolané nepriamym pôsobením malígneho ochorenia. Vyskytujú sa asi u 1 % pacientov s nádormi, vyšší výskyt je pozorovaný pri malobunkovom karcinóme pľúc (viac ako 5 %), pri lymfómoch a myelómoch (10 %). Postihujú rôzne časti nervového systému od centrálného nervového systému pri limbickej encefalitíde až po nervovosvalovú platničku pri myasténii gravis.

Objav protilátok proti neuronálnym antigénom exprimovaným v nádore, teda onkoneuronálnych protilátok, viedol k potvrdeniu hypotézy o autoimunitnej patogenéze niektorých paraneoplastických jednotiek (1). Tieto autoprotiilátky sa viažu na antigény lokalizované v nervovom tkanive, čo je pravdepodobnou príčinou vzniku neurologických porúch (2). Podľa Grausa môžeme paraneoplastické neurologické syndrómy rozdeliť na klasické a neklasické (tabuľka 1).

## Laboratórna diagnostika paraneoplastického syndrómu

Diagnostické kritériá PNS, ktoré zaviedla neurologická spoločnosť Euronetwork, definujú definitívnu a možnú diagnózu paraneoplastického syndrómu (obrázok 1). V ich odlíšení zohráva významnú úlohu *in vitro* diagnostika onkoneuronálnych protilátok v sére alebo mozgovomiechovom moku pacienta.

## *In vitro* testy

Sérologická diagnostika neurologických ochorení s použitím vysokošpecifických a citlivých testov na detekciu onkoneuronálnych protilátok

(tabuľka 2) vo veľkej miere prispieva k stanoveniu diagnózy. Spektrum dobre definovaných onkoneuronálnych protilátok proti intracelulárnym antigénom zahŕňa:

- protilátky proti Hu, Yo, Ri, amfifyzínu, CV2, PNMA1, PNMA2, recoverínu, titínu, SOX 1 v izotype IgG.

## Interpretácia výsledkov onkoneuronálnych protilátok vo vzťahu k rozlíšeniu PNS

Klasické PNS, ak sú diagnostikované, vyžadujú intenzívne pátranie po okultnom nádore, a to aj v prípade, že nie sú paralelne prítomné onkoneuronálne protilátky. Pri týchto klasických PNS sa karcinóm môže vyvinúť do 5 rokov od diagnózy neurologickej poruchy (4). Neklasické PNS sú asociované s nádorom iba v niektorých prípadoch. Pri liečbe karcinómov zaznamenávame signifikantné zlepšenie alebo vymiznutie PNS. V prípade neklasických syndrómov s prítomnosťou onkoneuronálnych protilátok sa karcinóm môže rozvinúť do 5 rokov.

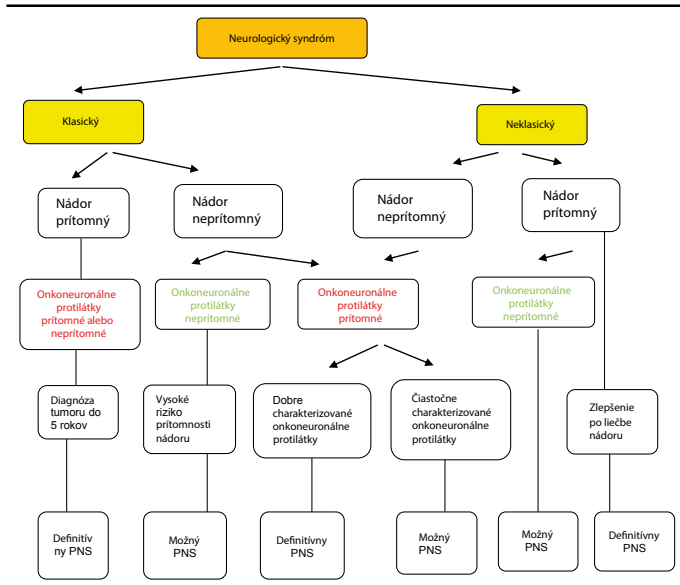
Medzi definitívne PNS patria klasické a neklasické neurologické syndrómy, ktorých charakteristika je opísaná vyššie.

Možné PNS predstavujú skupinu klasických neurologických syndrómov, ale bez prítomnosti onkoneuronálnych protilátok a karcinómu. Patria sem aj neklasické neurologické syndrómy s negatívnymi onkoneuronálnymi protilátkami, pričom karcinóm sa môže vyvinúť do dvoch rokov.

Je nutné dodať, že tieto autoprotiilátky niekedy nekorelujú ani s aktivitou, ani so závažnosťou konkrétneho syndrómu. Diagnostické kritériá neurologických PNS preto nie sú jednoznačné a pozitívna onkoneuronálnych protilátok môže, ale nemusí byť pre diagnózu vyžadovaná (5).

**Tabuľka 1.** Paraneoplastické syndrómy nervového systému – klasifikácia podľa (Graus et al., 2004)

Názov	Paraneoplastický neurologický syndróm	Poznámky
Syndrómy centrálného nervového systému	<b>Encefalomyelitída</b>	<b>Klasický PNS</b>
	<b>Limbická encefalitída</b>	<b>Klasický PNS</b>
	Kmeňová encefalitída	
	<b>Subakútna mozočková degenerácia</b>	<b>Klasický PNS</b>
	<b>Syndróm opsoklonus – myoklonus</b>	<b>Klasický PNS</b> , asociácia s onkoneuronálnymi protilátkami iba pri niektorých nádoroch
	Optická neuritída	Syndróm nezahrnutý v užšom výbere súčasných odporučení
	Paraneoplastická retinopatia	Syndróm nezahrnutý v užšom výbere súčasných odporučení
	Retinopatia asociovaná s melanómom	Syndróm nezahrnutý v užšom výbere súčasných odporučení
	Stiff-person syndróm	
	Nekrotizujúca myelopatia	Neurologický syndróm bez asociácie s onkoneuronálnymi protilátkami
Syndrómy periférneho nervového systému	Ochorenie motoneurónov	Neurologický syndróm bez asociácie s onkoneuronálnymi protilátkami
	<b>Subakútna senzitivná neuropatia</b>	<b>Klasický PNS</b>
	Guillain-Barrého syndróm	Neurologický syndróm bez asociácie s onkoneuronálnymi protilátkami
	Brachiálna plexopatia	Neurologický syndróm bez asociácie s onkoneuronálnymi protilátkami
	Subakútna chronická senzitivno-motorická neuropatia	Asociácia s onkoneuronálnymi protilátkami iba pri niektorých nádoroch
	Neuropatia v dôsledku paraproteinémie	
	Neuropatia pri vaskulitíde	Neurologický syndróm bez asociácie s onkoneuronálnymi protilátkami
	Autonómna neuropatia	
	Hyperexcitabilita periférnych nervov (získaná neuromyotónia)	Neurologický syndróm bez asociácie s onkoneuronálnymi protilátkami
	Chronická gastrointestinálna pseudoobštrukcia	
Syndrómy nervosvalovej platničky a svalu	Akútna pandysautonómia	Neurologický syndróm bez asociácie s onkoneuronálnymi protilátkami
	Myasténia gravis	Syndróm nezahrnutý v užšom výbere súčasných odporučení
	<b>Lambertov-Eatonov myastenický syndróm</b>	<b>Klasický PNS</b>
	<b>Dermatomyozitída</b>	<b>Klasický PNS</b> , neurologický syndróm bez asociácie s onkoneuronálnymi protilátkami
	Akútna nekrotizujúca myopatia	Neurologický syndróm bez asociácie s onkoneuronálnymi protilátkami

**Obrázok 1.** Diagnostický algoritmus pri paraneoplastických neurologických syndrómoch (Graus et al., 2004)

Až 80 % neurologických PNS sa manifestuje skôr, ako sa diagnostikuje nádorové ochorenie, preto sa odporúča pri výskyte týchto autoprotilátok onkologický skríning. PNS, ako aj pozitívna autoprotilátka proti antigénu uvedenému v tabuľke 2 môže predchádzať diagnózu nádorového ochorenia.

Podľa Nemeckej neurologickej spoločnosti je nutné autoprotilátky pri PNS vždy stanovovať najmenej dvomi metódami (6). Okrem nepriamej imunofluorescencie je nutné na confirmáciu použiť imunoblotové stanovenie.

### Predanalytické informácie

#### Odber:

Sérum – uzatvorený odberový systém s gélom  
Mozgovomiechový mok

### Autoprotilátky pri neuromyelitis optica

#### Klinický význam

Neuromyelitis optica (NMO) postihuje optické nervy a miechu a má relaps-remitujúci priebeh. Patogeneticky ide o akútny zápalový proces namierený proti astrocytom, ktorý spôsobuje demyelinizáciu a axonálne poškodenie zrakového nervu (7, 8). V diferenciálnej diagnostike je potrebné odlíšiť ho od klasickej roztrúsenej sklerózy, pretože liečba je rozdielna. Vysokošpecifickým markerom NMO je prítomnosť protilátok proti akvaporínu 4 v sére.

Akvaporín 4 je proteín, ktorý vytvára vodný kanál v centrálnom nervovom systéme, reguluje vodnú rovnováhu medzi mozgom, cerebrospinálnou tekutinou a krvou (9).

**Tabuľka 2.** Onkoneuronálne protilátky proti vnútrobunkovým neuronálnym antigénom a ich asociácia s neurologickými ochoreniami a tumormi (Roberts et al., 2004)

Protilátka	Antigén	PNS	Nádor
<b>Dobre charakterizované onkoneuronálne protilátky, silná asociácia s karcinómom</b>			
<b>Anti-Hu (ANNA-1)</b> Anti-neuronálna nukleárna protilátka typ 1	Hu – proteín, základný proteín, ktorý viaže RNA, 38 kDa. Výskyt: bunkové jadrá neurónov v periférnom a centrálnom nervovom systéme	Encefalomyelitída, senzitivná neuronopatia, gastrointestinálna pseudoobštrukcia, limbická encefalitída, paraneoplastická mozočková degenerácia	SCLC, neuroblastóm Iné: karcinóm prostaty, ovárií, prsníkov
<b>Anti-Yo (PCA-1)</b> Protilátky proti Purkyňovým bunkám	CDR2,CDR62 34kDa a 62kDa. Výskyt: Golgiho aparát, cytoplazmatická membrána, Purkyňové bunky mozočku	Paraneoplastická mozočková degenerácia	Karcinóm ovárií, prsníkov, matrice Iné: adenokarcinóm ezofágu, žlčníka, prostaty, Hodgkinov lymfóm
<b>Anti-Ri (ANNA-2)</b> Anti-onkoneuronálne protilátky typ 2	NOVA, Ri/NOVA1, RNA viažuce proteíny 55 kDa a 80 kDa. Výskyt: bunkové jadrá neurónov v CNS	Kmeňová encefalitída, opsoklonus – myoklonus	SCLC, karcinóm prsníkov Iné: Hodgkinov lymfóm, rýchlorastúci tumor mozgového kmeňa
<b>Anti-CV2, CRMP-5</b>	CV2/CRMP5 66 kDa. Výskyt: cytoplazma oligodendrocytov	Encefalomyelitída, senzitivná neuronopatia, senzitivno-motorická neuropatia, chronická gastrointestinálna pseudoobštrukcia, paraneoplastická mozočková degenerácia, limbická encefalitída	SCLC, tymóm
<b>Anti-PNMA 1</b> Anti-Ma1	Ma proteín 37 kDa.	Romboencefalitída, limbická encefalitída	Karcinóm prsníkov Iné: rôzne tumory
<b>Anti-PNMA2</b> Anti Ma2/Ta	Ma proteín 40 kDa. Výskyt: neuronálne jadierka	Limbická encefalitída, kmeňová encefalitída, paraneoplastická mozočková degenerácia	Začínajúci karcinóm prostaty Iné: nemalobunkový pľúcny karcinóm, karcinóm prsníkov, ovárií, obličiek
<b>Anti-amfifyín</b>	Amfifyín 128 kDa	Stiff-person syndróm	SCLC, karcinóm prsníkov
<b>Čiastočne charakterizované onkoneuronálne protilátky</b>			
Anti-gliové nukleárne protilátky AGNA	<b>SOX 1</b> proteín	Lambertov-Eatonov myastenický syndróm, paraneoplastická mozočková degenerácia	SCLC
<b>Anti-recoverin</b>	Recoverin 23 kDa	Retinopatia	SCLC
<b>Anti-titin</b>	titin	Myasténia gravis,	tymóm
<b>Anti-Tr (PCA-Tr)</b>	DNER (Delta/Notch-like epidermal growth factor- related receptor)	paraneoplastická mozočková degenerácia	Hodgkinov lymfóm
<b>Anti-Zic 4</b>		Paraneoplastická mozočková degenerácia	SCLC
<b>Anti-mGlu R1</b>	Metabotropický glutamátový receptor 140 kDa	Paraneoplastická mozočková degenerácia	Hodgkinov lymfóm

Vysvetlivky: SCLC – malobunkový pľúcny karcinóm (small cell lung cancer)

Tieto vodné kanály sú prítomné v miestach centrálného nervového systému, ktoré sú atakované pri neuromyelitis optica, teda hlavne zrakové nervy a miecha (2, 8).

### Indikácie

- Neuromyelitis optica
- Longitudinálna extenzívna transversná myelitída
- Optická neuritída
- Diferenciálna diagnostika sklerosis multiplex
- SLE a promárny Sjögrenov syndróm s neurologickou asociáciou.

### Predanalytické informácie

#### Odber:

- Sérum – uzatvorený odberový systém s géloom
- Mozgovomiechový mok

### Autoprotilátky pri autoimunitnej encefalitíde

#### Klinický význam

Limbická encefalitída je zápalové ochorenie mozgu s akútnym až subakútnym rozvojom. Je charakterizovaná poruchou krátkodobej pamäti, výskytom parciálnych alebo generalizovaných epileptických záchvatov, zmenou osobnosti, úzkosťou alebo depresiou, čuchovými alebo chuťovými halucináciami, poruchami spánku a poruchou homeostatických funkcií (5). Tieto symptómy môžu mať non-paraneoplastickú alebo paraneoplastickú etiológiu asociovanú s Hu, Ma2/Ta, CRM5/CV2 protilátkami (tabuľka 3).

Autoimunitná encefalitída je asociovaná s protilátkami proti membránovému a synaptickému antigénom (tabuľka 3). Pri pozitívnom laboratórnom náleze je nutné pátrať po prítomnosti nádorov.

**Tabuľka 3.** Protilátky proti membránovým a synaptickým antigénom (podľa Graus et al., 2004)

Názov protilátky	Funkcia	Neurologický syndróm	Tumor (%)
Anti-glutamátový receptor NMDA R	Katiónový kanál synaptickej signálnej transmisie	Anti-NMDA – receptorová encefalitída	Ovariálny teratóm (9 – 56 %) Testikulárny teratóm
AMPA	Katiónový kanál synaptickej signálnej transmisie	Limbická encefalitída	Malobunkový pľúcny karcinóm (70 %)
GABA B	Synaptická signálna transmisia	Limbická encefalitída	SCLC (47 %)
LGI-1	Zložka transsynaptického komplexu	Limbická encefalitída	Tyroidálny karcinóm, SCLC, karcinóm obličiek, ovariálny teratóm, tymóm
CASPR2	Zložka adhezívneho komplexu pre VGKC	Neuromyotónia, Morvanov syndróm, limbická encefalitída	Tymóm (31 %), SCLC

Vysvetlivky: AMPA – *α-amino-3-hydroxy-5-metyl 4-izoxazolepropionát*, CASPR2 – *contactin associated protein 2*, GABA – *γ-amino-maslová kyselina*, LGI1 – *leucine-rich glioma inactivated*, NMDA – *N-methyl-D-aspartát*, SCLC – *malobunkový karcinóm pľúc*

### Indikácie

- Limbická encefalitída
- Morvanov syndróm
- Paraneoplastická etiológia
- Onkologická asociácia prítomnosti autoprotílátok

### Predanalytické informácie

#### Odber:

- Sérum – uzatvorený odberový systém s géloom
- Mozgovomiechový mok

### Dostupnosť vyšetrenia

- Centrálne laboratórium Košice
- Centrálne laboratórium Bratislava

### Záver

- Asi dve tretiny PNS predchádzajú diagnózu vlastného nádoru. Prítomnosť onkoneuronálnych protilátok v sére pacientov preto môže včas odhaliť prítomnosť nádoru a odporúča sa ako cieleň onkologický skriningový test. Ich prítomnosť môže byť prvým varovným signálom, ktorý sa objavuje aj niekoľko mesiacov skôr ako primárny nádor.
- Ak sú prítomné onkoneuronálne protilátky v sére alebo v likvore, je nutné pátrať po nádore.
- Prítomnosť, respektíve neprítomnosť autoprotílátok je potrebné laboratórne potvrdiť inou metódou.

### Literatúra

- Maverakis E, Goodrazi H, Wehrli LN, Ono Y, Garcia MS. The etiology of paraneoplastic autoimmunity. *Clinic Rev Allerg Immunol.* 2012;42:135–144.
- Štourač P, Ambler Z. Paraneoplastické neurologické syndromy – základná charakteristika, klasifikácia, etiopatogeneza a diagnostika. *Neurologie pro praxi.* 2013;14(1):8–15.
- Graus F, Delattre JY, Antoine JC, Dalmau J, Giometto B, Grisold W, Honnorat J, Smitt PS, Vedeler Ch, Verschuurer JJGM, Vincent A, Voltz R. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75:1135–1140.
- Roberts WK, Darnell RB. Neuroimmunology of the paraneoplastic neurological degenerations. *Curr Opin Immunol.* 2004;16:616–622.
- Weinschenker BG, Wingerchuk DM. Neuromyelitis optica: clinical syndrome and the NMO – IgG autoantibody marker. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2008;318:343–356.
- Takahashi T, Fujihara K, Nakashima I, Misu T, Miyazawa I, Nakamura M, Watanabe S, Ishii N, Itoyama Y. Establishment of a new sensitive assay for anti-human aquaporin-4 antibody in neuromyelitis optica. *J Exp Med.* 2006;210:1365–1377.
- Jarius S, Wildemann B. Neuromyelitis optica. *Der Nervenarzt.* 2007;12:1365–1377.
- Voltz R. Marker paraneoplastischer neurologischer Erkrankungen. *J Lab Med.* 2004;28:431–438.
- Waters P, Vincent A. Detection of Anti-Aquaporin -4 Antibodies in Neuromyelitis Optica. Current Status of the Assays. *The International MS Journal.* 2008;15:99–105.

**RNDr. Marcela Popovňáková**  
Medirex, a. s., člen skupiny **MEDIREX GROUP**  
Magnezitárska 2/C, 040 13 Košice  
marcela.popovnakova@medirex.sk

## Indikačné obmedzenia

Parameter	Indikačné obmedzenia				
	VŠZP	Frekvencia	Union	Frekvencia	Kód vyšetrenia
<b>Onkoneuronálne protilátky</b>					
Anti-Hu	001; 003; 004; 007; 009; 012; 018; 019; 031; 040; 045; 048; 054; 060; 104; 109; 140; 145; 154; 156; 229; 319	2-krát/mesiac	001; 003; 004; 007; 009; 012; 018; 019; 031; 040; 045; 048; 054; 060; 104; 109; 140; 145; 154; 156; 229; 319	2-krát/mesiac	44330
Anti-Ri	001; 003; 004; 007; 009; 012; 019; 031; 040; 045; 048; 060; 104; 140; 154; 156; 229; 319	2-krát/mesiac	001; 003; 004; 007; 009; 012; 019; 031; 040; 045; 048; 060; 104; 140; 154; 156; 229; 319	2-krát/mesiac	44334
Anti-Yo	001; 003; 004; 007; 009; 012; 018; 019; 031; 040; 045; 048; 060; 109; 140; 145; 154; 156; 229	2-krát/mesiac	001; 003; 004; 007; 009; 012; 018; 019; 031; 040; 045; 048; 060; 109; 140; 145; 154; 156; 229	2-krát/mesiac	44336
Anti-amphiphysin	001; 003; 004; 007; 009; 012; 018; 019; 031; 040; 045; 048; 060; 109; 140; 145; 154; 156; 229	2-krát/mesiac	001; 003; 004; 007; 009; 012; 018; 019; 031; 040; 045; 048; 060; 109; 140; 145; 154; 156; 229	2-krát/mesiac	44436
Anti-Ma2	003; 004; 009; 012; 019; 031; 040; 104; 140; 229; 322	2-krát/mesiac	003; 004; 009; 012; 019; 031; 040; 104; 140; 229; 322	2-krát/mesiac	44370
Anti-recoverin	001; 002; 003; 004; 007; 008; 009; 010; 011; 012; 015; 018; 019; 027; 040; 045; 048; 049; 060; 063; 064; 104; 108; 109; 140; 145; 153; 154; 163; 216; 289; 229; 319; 329; 331	2-krát/mesiac	001; 002; 003; 004; 007; 008; 009; 010; 011; 012; 015; 018; 019; 027; 040; 045; 048; 049; 060; 063; 064; 104; 108; 109; 140; 145; 153; 154; 163; 216; 289; 229; 319; 329; 331	2-krát/mesiac	44380
Anti-SOX1	001; 002; 003; 004; 007; 008; 009; 010; 011; 012; 015; 018; 019; 027; 040; 045; 048; 049; 060; 063; 064; 104; 108; 109; 140; 145; 153; 154; 163; 216; 289; 229; 319; 329; 331	2-krát/mesiac	001; 002; 003; 004; 007; 008; 009; 010; 011; 012; 015; 018; 019; 027; 040; 045; 048; 049; 060; 063; 064; 104; 108; 109; 140; 145; 153; 154; 163; 216; 289; 229; 319; 329; 331	2-krát/mesiac	44380
Anti-titin	001; 002; 003; 004; 007; 008; 009; 010; 011; 012; 015; 018; 019; 027; 040; 045; 048; 049; 060; 063; 064; 104; 108; 109; 140; 145; 153; 154; 163; 216; 289; 229; 319; 329; 331	2-krát/mesiac	001; 002; 003; 004; 007; 008; 009; 010; 011; 012; 015; 018; 019; 027; 040; 045; 048; 049; 060; 063; 064; 104; 108; 109; 140; 145; 153; 154; 163; 216; 289; 229; 319; 329; 331	2-krát/mesiac	44380
Anti – aquaporin IV	004; 018; 048; 104; 154; 216	2-krát/mesiac	004; 018; 048; 104; 154; 216	2-krát/mesiac	44532, 44533
<b>Autoimunitná encefalitída</b>					
NMDAR	001; 002; 003; 004; 007; 008; 009; 010; 011; 012; 015; 018; 019; 027; 040; 045; 048; 049; 060; 063; 064; 104; 108; 109; 140; 145; 153; 154; 163; 216; 289; 229; 319; 329; 331	2-krát/mesiac	001; 002; 003; 004; 007; 008; 009; 010; 011; 012; 015; 018; 019; 027; 040; 045; 048; 049; 060; 063; 064; 104; 108; 109; 140; 145; 153; 154; 163; 216; 289; 229; 319; 329; 331	2-krát/mesiac	44380
CASPR2	001; 002; 003; 004; 007; 008; 009; 010; 011; 012; 015; 018; 019; 027; 040; 045; 048; 049; 060; 063; 064; 104; 108; 109; 140; 145; 153; 154; 163; 216; 289; 229; 319; 329; 331	2-krát/mesiac	001; 002; 003; 004; 007; 008; 009; 010; 011; 012; 015; 018; 019; 027; 040; 045; 048; 049; 060; 063; 064; 104; 108; 109; 140; 145; 153; 154; 163; 216; 289; 229; 319; 329; 331	2-krát/mesiac	44380
AMPA R1	001; 002; 003; 004; 007; 008; 009; 010; 011; 012; 015; 018; 019; 027; 040; 045; 048; 049; 060; 063; 064; 104; 108; 109; 140; 145; 153; 154; 163; 216; 289; 229; 319; 329; 331	2-krát/mesiac	001; 002; 003; 004; 007; 008; 009; 010; 011; 012; 015; 018; 019; 027; 040; 045; 048; 049; 060; 063; 064; 104; 108; 109; 140; 145; 153; 154; 163; 216; 289; 229; 319; 329; 331	2-krát/mesiac	44380
AMPA R2	001; 002; 003; 004; 007; 008; 009; 010; 011; 012; 015; 018; 019; 027; 040; 045; 048; 049; 060; 063; 064; 104; 108; 109; 140; 145; 153; 154; 163; 216; 289; 229; 319; 329; 331	2-krát/mesiac	001; 002; 003; 004; 007; 008; 009; 010; 011; 012; 015; 018; 019; 027; 040; 045; 048; 049; 060; 063; 064; 104; 108; 109; 140; 145; 153; 154; 163; 216; 289; 229; 319; 329; 331	2-krát/mesiac	44380
LGI 1	001; 002; 003; 004; 007; 008; 009; 010; 011; 012; 015; 018; 019; 027; 040; 045; 048; 049; 060; 063; 064; 104; 108; 109; 140; 145; 153; 154; 163; 216; 289; 229; 319; 329; 331	2-krát/mesiac	001; 002; 003; 004; 007; 008; 009; 010; 011; 012; 015; 018; 019; 027; 040; 045; 048; 049; 060; 063; 064; 104; 108; 109; 140; 145; 153; 154; 163; 216; 289; 229; 319; 329; 331	2-krát/mesiac	44380
GABAB-R	001; 002; 003; 004; 007; 008; 009; 010; 011; 012; 015; 018; 019; 027; 040; 045; 048; 049; 060; 063; 064; 104; 108; 109; 140; 145; 153; 154; 163; 216; 289; 229; 319; 329; 331	2-krát/mesiac	001; 002; 003; 004; 007; 008; 009; 010; 011; 012; 015; 018; 019; 027; 040; 045; 048; 049; 060; 063; 064; 104; 108; 109; 140; 145; 153; 154; 163; 216; 289; 229; 319; 329; 331	2-krát/mesiac	44380