

Chirurgická terapie extrapyramidových onemocnění

MUDr. Marek Baláž, prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc.

Centrum pro abnormní pohyby a parkinsonismus, I. neurologická klinika, FN u sv. Anny, Brno

V posledních letech roste počet indikací chirurgické terapie nemocí extrapyramidového systému. Nejčastějšími indikacemi jsou Parkinsonova nemoc, esenciální tremor a dystonie. V současnosti je nejčastěji využívána metoda hluboké mozkové stimulace.

Klíčová slova: hluboká mozková stimulace, chirurgická terapie, Parkinsonova nemoc, esenciální tremor, dystonie.

Surgical treatment of extrapyramidal disease

The number of indications for the surgical intervention in movement disorders grows in recent years. Most frequent indications comprise the Parkinson's disease, essential tremor and dystonia. Currently the deep brain stimulation is the most frequently used method.

Key words: deep brain stimulation, surgical therapy, Parkinson's disease, essential tremor, dystonia.

Neurol. pro praxi 2009; 10(6): 348–352

Neurochirurgická terapie může ovlivnit příznaky některých extrapyramidových onemocnění, především Parkinsonovy nemoci (PN), esenciálního tremoru a dystonie.

Jedná se o stereotaktické operační postupy, u kterých jde buď o vytvoření malé léze v oblasti bazálních ganglií či talamu (lézionální operační výkony), nebo o implantaci neurostimulační elektrody (neuromodulační operační výkony).

Tyto chirurgické metody vycházejí z důkladné znalosti funkční anatomie systému bazálních ganglií a z poznání, že lokální abnormality v bazálních gangliích mohou přispívat k patofyziologii onemocnění extrapyramidového systému (Smith a Wichmann, 2008). V současnosti je dominujícím typem operací implantace elektrod – hluboká mozková stimulace.

Historie operačních postupů v terapii extrapyramidových onemocnění

Historie operací v oblastech periferního i centrálního nervového systému je velmi bohatá, k přehledu vývoje stereotaktické neurochirurgie u PN doporučujeme zejména přehlednou kapitolu z pera pražských neurochirurgů (Urgošík a Vladyka, 2000). Operační postupy, zaměřené na PN (zejména na její nejviditelnější příznak – tremor), zaznamenaly výrazný rozvoj především v 50. a 60. letech 20. století. Po zavedení stereotaktických postupů (1947 – Spiegel a Wycis) se operace zaměřovaly hlavně na léze v oblasti talamu (1951 – Hassler), ansa lenticularis a pallida (1963 – Mundinger a Reichert). Postupně nad pallidotomiemi převládly tala-

motomie, které lépe ovlivňovaly tremor (Fahn a Jankovic, 2007).

Zavedení terapie levodopou (L DOPA) koncem 60. let 20. století vedlo k útlumu stereotaktických procedur, které dále probíhaly pouze v několika specializovaných centrech.

Obnovení zájmu o chirurgickou terapii přineslo především lepší poznání funkční anatomie bazálních ganglií, modernizace postupů v neurochirurgii, zobrazovacích metodách i v neurofyziologii v průběhu 80. a 90. let. Období od roku 1987 je spojeno zejména s hlubokou mozkovou stimulací (DBS – z anglického: deep brain stimulation). Pod vlivem prací Benabida, popisujících efekt DBS na tremor při implantaci elektrod do ventrálního intermediálního jádra talamu (VIM) (Benabid et al. 1987) a do subthalamického jádra (STN) (Benabid et al. 1994), došlo k výraznému růstu počtu operací a indikací u PN. DBS se zařadila mezi velmi efektivní postupy i díky své bezpečnosti a možnosti nastavení parametrů stimulace dle individuálního klinického stavu jednotlivých pacientů. Kromě využití DBS u jiných onemocnění (epilepsie, deprese) byl popsán vynikající dlouhodobý efekt především v léčbě dystonie (DBS vnitřního pallida – GPI) a velký zájem se v poslední době soustřeďuje na využití v terapii Tourettova syndromu (Mink et al., 2006).

Chirurgická terapie Parkinsonovy nemoci

Lezionální výkony u PN

Před zavedením terapie L DOPA byla nejefektivnější terapií tremoru u PN talamotomie.

Tento postup má určitý efekt i na rigiditu, vůbec však neovlivní bradykinezi (Zirh et al., 1999). Její význam je v současnosti omezen tím, že při bilaterální talamotomii dochází ve srovnání se stimulačními operacemi k vyššímu výskytu nežádoucích účinků (dysfagie, dysartrie, hypofonie). Výhodou oproti DBS jsou nižší náklady a to, že zákrok nevyžaduje trvalou implantaci cizího materiálu. Vhodnou indikací je proto unilaterální tremor, případně je možné kombinovat unilaterální talamotomii s kontralaterální DBS VIM.

Výhodnější než talamotomie se jeví léze v oblasti posteroventrálního GPI a STN, protože odstraní nejen tremor, ale i bradykinezu a rigiditu. Palidotomie významně snižuje i L DOPA podmíněné dyskineze (Jankovic et al., 1999). Subthalamotomie (v minulosti se jednalo spíše o lézi v oblasti Forelových polí než o cílenou lézi nucleus subthalamicus), zejména bilaterální, může vyvolat u značné části pacientů hemibalismus nebo dyskineze a dlouhodobé sledování prokázalo jistou variabilitu dlouhodobého efektu tohoto typu operace. Přesto se zdá, že s využitím moderních neurochirurgických postupů je nežádoucích účinků méně, než se v minulosti předpokládalo (Merello et al., 2005).

Nyní je využití lezionálních výkonů na ústupu a vzhledem k profilu nežádoucích účinků u bilaterálních výkonů a reverzibilitě efektu při využití stimulačních postupů dominuje chirurgické léčbě PN v současnosti DBS.

Hluboká mozková stimulace u PN

Nejčastěji užívaným cílem u DBS je STN a GPI. Stimulace těchto oblastí ovlivňuje základní

příznaky PN a motorické komplikace vyvolané farmakoterapií (pozdní hybné komplikace). Předpokládá se, že excelentní vliv na příznaky parkinsonizmu u DBS STN anebo GPi může být vyvolán ovlivněním nadměrné patologické rytmické aktivity v těchto strukturách. Přesný mechanismus, kterým DBS působí, je stále předmětem diskuzí.

Základními komponenty DBS systému jsou kvadripolární stimulační elektrody, spojovací kabely a stimulátor. Při DBS je elektroda implantována do předem stanoveného cíle (obvykle bilaterálně). Elektrody jsou prostřednictvím kabelů probíhajících podkožním tunelem připojeny ke stimulátoru (baterii), který je obvykle uložen v podkoží pod klíční kostí, nebo v jiné vhodné oblasti. Stimulátor je v pooperačním období nastaven tak, aby byl dosažen optimální efekt především na nejlépe hodnotitelné příznaky – tremor, rigiditu a bradykinézu.

K indikaci této léčby se přistupuje při výrazném funkčním omezení pacienta a při vyčerpání možností medikamentózní terapie, proto je určena pro pacienty v pozdním stadiu PN (tabulka 1).

Výběr kandidátů k operaci a indikace samotného výkonu vychází z rozhodnutí multidisciplinárního týmu (neurochirurg, neurolog, neuropsycholog, neuroradiolog). Cílem je výběr pacienta, který bude mít z léčby maximální benefit. Efekt operace by měl u pacienta trvat dostatečně dlouho, aby se co nejlépe využily vynaložené prostředky. Pacient by měl být fyzicky, kognitivně i psychicky schopen tolerovat všechny aspekty operace a pooperační péče. Peroperační a postoperační úpravy terapie a stimulace jsou komplexním procesem, s vysokými nároky na čas zdravotníků a trpělivost u pacientů po implantaci DBS STN (Rektor a Baláž, 2004).

Z praktických důvodů (díky možnosti snížit dávku dopaminergní medikace po nastavení DBS a lepšímu efektu na bradykinézu) je častějším cílem u PN operace STN. Také DBS v oblasti GPi je bezpečným cílem, s dlouhodobým dobrým efektem na objektivní motorickou škálu Parkinsonovy nemoci (UPDRS – Unified Parkinson Disease Rating Scale), který může mít některé výhody ve srovnání s STN (uvažuje se o nižším výskytu kognitivních nežádoucích účinků). Přímých komparativních studií je poměrně málo (Anderson et al., 2005). Probíhají multicentrické randomizované studie, které srovnávají terapeutický efekt DBS STN a DBS GPi. Tabulka 2 srovnává vliv cílů DBS na jed-

Tabulka 1. Indikace a kontraindikace DBS STN (upraveno podle Rektor a Baláž, 2001)

Indikace DBS STN
PN s pozdními motorickými komplikacemi rezistentními na dostupnou medikaci (s výjimkou komplikací, které neodpovídají na dopaminergní terapii)
dobrá odpověď příznaků na L DOPA (pozitivní L DOPA test – pokles UPDRS motorického skóre o 30 %)
nepřítomnost afektivní a/nebo kognitivní poruchy
věk do 70 let (relativní)
normální nález na MR mozk
Vylučující kritéria pro DBS STN
neodpovídavost na terapii L DOPA, postsynaptická dopaminergní léze
syndromy Parkinson plus (multisystémová atrofie, progresivní supranukleární paralýza)
pozdní hybné komplikace PN, které nereagují na dopaminergní léčbu (poruchy chůze, řeči)
deprese
poruchy kognitivních funkcí, demence
přítomnost závažného somatického onemocnění
zdravotní stav vylučující provedení operace v celkové anestezii

notlivé hlavní příznaky, respektive komplikace, pokročilé PN.

Jednou z hlavních výhod DBS je dlouhodobé zlepšení kvality života. V průměru dochází k 50% zlepšení skóre ve škálách hodnotících tento parametr, a toto zlepšení koreluje především s vlivem operace na bradykinézu (Merello, 2009).

Nežádoucí účinky jsou relativně časté, ale trvalé neurologické poškození se objeví jen ve 3% případů. U správně indikovaných pacientů je riziko vzniku komplikací minimální.

Neurotransplantace

V posledních letech byly vkládány naděje do transplantačních metod.

Transplantace fetálních dopaminergních buněk zatím vedla ke zklamání. Efekt byl dosažen u velmi mladých pacientů, pod 50 let věku a výsledky byly nekonzistentní, s četnými komplikacemi (trvalé dyskineze). Transplantace kmenových buněk je přes intenzivní výzkum zatím klinické praxi velmi vzdálená (Li et al., 2008).

Chirurgická terapie esenciálního tremoru

Esenciální tremor (ET) je jedno z nejčastějších onemocnění extrapyramidového systému. Je charakterizován posturálním nebo kinetickým tremorem horních končetin, který ale může ovlivnit i hlas, trup, dolní končetiny a hlavu. U pacientů s velmi silným a omezujícím esenciálním tremorem, který je rezistentní medikaci, je možné zvážit i indikaci operačního výkonu. Vzhledem k tomu, že jen u 50% pacientů s ET je farmakologická terapie efektivní (Lyons et al., 2003), je vhodné o indikaci operace uvažovat, pokud pacienti nemají kognitivní, behaviorální,

Tabulka 2. Cíle DBS vhodné k ovlivnění jednotlivých příznaků PN

Cíl	vliv na příznaky respektive komplikace PN
ViM	zlepšení tremoru nemá efekt na akinezu a rigiditu
GPI	dobrý efekt na dyskineze částečný vliv na tremor, akinezu, rigiditu
STN	výtečný efekt na rigiditu, tremor, akinezu

nebo jiné zdravotní komplikace, které by operační řešení vyloučily.

Talamotomie u ET

Lézionálním výkonem používaným u ET je ViM talamotomie. Při dlouhodobém sledování (Jankovic et al., 1995) byl prokázán trvalý efekt na tremor u více než 80% pacientů s ET. Avšak vzhledem k možným komplikacím bilaterální talamotomie (uvedeny výše) je nyní nejčastěji indikovaným výkonem u těchto pacientů DBS ViM.

Hluboká mozková stimulace u ET

DBS ViM jádra talamu je bezpečnou a efektivní metodou pro terapii ET rezistentního na farmakoterapii. Četné studie potvrdily efekt unilaterální a bilaterální DBS ViM na tremor horních končetin. Tremor hlasu a hlavy je výrazně ovlivněn zejména bilaterální stimulací. Vliv DBS ViM je obvykle dlouhodobý u velké části (75%) pacientů (Koller et al., 1997). Ve srovnání s lezionálními výkony je opět nižší výskyt vedlejších účinků, nevýhodou jsou vyšší náklady (finanční i časové) a implantace cizího materiálu. V malé části případů je přítomna habituace efektu stimulace.

Kromě stimulace oblasti ViM se u ET zkouší také implantace stimulačních elektrod do ob-

lasti za subtlamickým jádrem (Blomsted et al., 2009).

Chirurgická terapie dystonie

Ablační výkony, které byly prováděny v minulosti (především v oblasti talamu a Gpi) jsou už opuštěny. Podobně byla v minulosti realizována DBS v oblastech VIM a STN. Tyto postupy jsou nyní zcela nahrazeny DBS GPi.

Základem terapie segmentální a fokální dystonie zůstává nadále botulotoxin. Chirurgické metody, především DBS Gpi, jsou indikovány nejen u primární generalizované dystonie, ale lze ji použít u segmentálních a fokálních dystonií, které jsou výrazně omezující a na terapii botulotoxinem rezistentní. Nejčastěji byl referován efekt u cervikální dystonie. Výsledky u sekundárních dystonií jsou poměrně variabilní, nejlepší efekt se zdá být u tardivní dystonie, posttraumatické dystonie s pozdním nástupem a u pacientů s PKAN2 (panthotenate kinase associated neurodegeneration). Byl popsán i dobrý efekt u status dystonicus.

Většina dosud publikovaných studií se zaměřila na vliv operace u pacientů s generalizovanou primární dystonií, kde bylo popsáno přibližně 50% zmírnění tíže onemocnění a zlepšení kvality života po dobu alespoň 3 až 5 let (Coubes et al., 2004). Dobrý efekt je udáván i u pacientů, kterým byla provedena v minulosti talamotomie a pallidotomie.

V současnosti je výběr kandidátů spíše věcí intuice neurologů a neurochirurgů, nelze zatím stanovit přesná kritéria k odhadu dobrého výsledku operačního výkonu. Přesto se lze přidržet jistých indikačních pravidel (tabulka 3, Volkmann a Bennecke, 2002). Efekt GPi DBS je hodnocen s pomocí Burke-Fahn-Marsdenovy škály pro dystonii a škály SF-36 k hodnocení kvality života. U cervikální dystonie je možné využít i TWSTRS (Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale).

Stimulace vyžaduje větší množství energie, než je obvyklé u DBS STN pro Parkinsonovu nemoc, efekt se obvykle dostaví až po několika týdnech či měsících. Profil nežádoucích účinků je relativně nízký.

Hluboká mozková stimulace u jiných onemocnění

DBS se nyní používá i v celém spektru dalších onemocnění. Pokud jde o jiné nemoci extrapyramidového systému, DBS VIM talamu je cílem pro implantaci elektrod například i u cerebelárního tremoru a myoklonu.

Tabulka 3. Charakteristika kandidátů vhodných k indikaci DBS GPi (Upraveno podle Volkmann a Bennecke 2002)

Primární generalizovaná dystonie a komplexní cervikální dystonie nebo dystonie trupu bez efektu farmakoterapie
Mladí pacienti (plasticita), nepřítomnost ortopedických kontraktur a jiných deformit
Dominující hyperkinetické, fázické a mobilní dyskineze (fixní reagují na stimulaci pomaleji)
Přítomnost normální motorické a kognitivní funkce
Normální MR s nálezem integrity v oblasti bazálních ganglií
Ze sekundárních dystonií je vhodná zejména tardivní dystonie, dystonie asociovaná s PKAN a některé posttraumatické dystonie

U Tourettova syndromu nebyl zatím nejlepší cíl pro implantaci elektrod stanoven a nyní se jedná spíše o experimentální než zavedenou terapeutickou metodu (Ackermans et al., 2009). Dosud byly elektrody implantovány většinou do cílů v talamu (centrum medianum a parafascikulární jádro nebo oblast centrum medianum – substantia periventricularis – vnitřní ventroorální jádro), v anteromediální nebo v posteroventrolaterální části GPi, předním ramenu capsula interna nebo nucleus accumbens.

U obsedantně-kompulzivní poruchy byly vybrány cíle zejména v capsula interna a ventrálním nucleus caudatus (Gabriëls et al., 2009).

U depresí rezistentních na medikaci se rovněž zkouší implantace DBS elektrod (Hauptmann et al., 2008), prozatím do cílů v oblasti subgenuálního cingula, capsula interna, nucleus accumbens a pedunkula talamu.

Z dalších diagnóz se DBS zkouší například u obezity (hypotalamus), cluster headache (hypotalamus), intraktabilní epilepsie (s celou řadou zatím experimentálních cílů – přední jádra talamu, centrum medianum, nucleus caudatus, cerebelární jádra, amygdala a hippocampus, locus coeruleus, STN).

Závěr

Chirurgická terapie nemocí extrapyramidového systému je významnou součástí léčebných možností především u Parkinsonovy nemoci, dystonie a esenciálního tremoru a to i přesto, že k operaci je možné indikovat jen asi 1,6–4,5 % pacientů s Parkinsonovou nemocí (Morgante et al., 2008). Jde o bezpečné metody, které umožní zvýšení kvality života. V současnosti probíhají rozsáhlé studie testující nové anatomické cíle zejména u DBS, s trendem implantovat elektrody do více cílů u jednoho pacienta (například u pacientů s PN do STN a zároveň do pedunkulopontinního jádra, které může ovlivnit axiální příznaky a chůzi). Hardware (stimulátor) se zmenšuje a již je k dispozici stimulátor s dobíjitelnou baterií.

Další perspektivou je zpřesňování chirurgických metod, eventuálně využití bezrámové stereotaxe.

Literatura

1. Ackermans L, Temel Y, Visser-Vandewalle V. Deep Brain Stimulation in Tourette's Syndrome. In: Current Clinical Neurology: DBS in Neurological an Psychiatric Disorders, p. 3–32, Ed. by D Tarsy, JL Vitek, PA Starr and MS Okun, Humana Press 2009.

2. Anderson VC, Burchiel KJ, Hogarth P, Favre J, Hammerstad JP. Pallidal vs subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease. Arch Neurol 2005 Apr; 62(4): 554–560.

3. Benabid AL, Chirosel JP, Mercier C, Louveau A, Passagia JG, Henry S, de Rougemont J, Vrousos C. Removable, adjustable and reusable implants for stereotactic interstitial radiosurgery of brain tumors. Appl Neurophysiol. 1987; 50(1–6): 278–280.

4. Benabid AL, Pollak P, Gross C, Hoffmann D, Benazzouz A, Gao DM, Laurent A, Gentil M, Perret J. Acute and long-term effects of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. Stereotact Funct Neurosurg. 1994; 62(1–4): 76–84.

5. Blomstedt P, Fytagoridis A, Tisch S. Deep brain stimulation of the posterior subthalamic area in the treatment of tremor. Acta Neurochir (Wien). 2009 Jan; 151(1): 31–36.

6. Coubes P, Cif L, El Fertit H, Hemm S, Vayssiere N, Serrat S, Picot MC, Tuffery S, Claustres M, Echenne B, Frerebeau P. Electrical stimulation of the globus pallidus internus in patients with primary generalized dystonia: long-term results. J Neurosurg. 2004 Aug; 101(2): 189–194.

7. Fahn S, Jankovic J. Principles and practice of movement disorders. Churchill – Livingstone, Philadelphia 2007.

8. Gabriëls L, van Kuyck K, Wekenhuyzen M, Cosyns P, Nuttin B. Deep Brain Stimulation in Obsessive-Compulsive Disorder. In: Current Clinical Neurology: DBS in Neurological an Psychiatric Disorders, p. 3–32, Ed. by D Tarsy, JL Vitek, PA Starr and MS Okun, Humana Press 2009.

9. Hauptman JS, DeSalles AA, Espinoza R, Sedrak M, Ishida W. Potential surgical targets for deep brain stimulation in treatment-resistant depression. Potential surgical targets for deep brain stimulation in treatment-resistant depression. Neurosurg Focus. 2008; 25(1): E3

10. Jankovic J, Cardoso F, Grossman RG, Hamilton WJ. Outcome after stereotactic thalamotomy for parkinsonism, essential, and other types of tremor. Neurosurgery. 1995 Oct; 37(4): 680–686; discussion 686–687.

11. Jankovic J, Lai E, Ben-Arie L, Krauss JK, Grossman R. Levodopa-induced dyskinesias treated by pallidotomy. J Neurol Sci. 1999 Aug 1; 167(1): 62–67.

12. Koller W, Pahwa R, Busenbark K, Hubble J, Wilkinson S, Lang A, Tuite P, Sime E, Lazano A, Hauser R, Malapira T, Smith D, Tarsy D, Miyawaki E, Norregaard T, Kormos T, Olanow CW. High-frequency unilateral thalamic stimulation in the treatment of essential and parkinsonian tremor. Ann Neurol. 1997 Sep; 42(3): 292–299.

13. Li JY, Christophersen NS, Hall V, Soulet D, Brundin P. Critical issues of clinical human embryonic stem cell therapy

for brain repair. Trends Neurosci. 2008 Mar; 31(3): 146–153. Epub 2008 Feb 5.

14. Lohr TJ, Hasdemir MG, Burgunder JM, Krauss JK. Long-term follow-up study of chronic globus pallidus internus stimulation for posttraumatic hemidystonia. J Neurosurg. 2000 Mar; 92(3): 457–460.

15. Lyons KE, Pahwa R, Comella CL, Eisa MS, Elble RJ, Fahn S, Jankovic J, Juncos JL, Koller WC, Ondo WG, Sethi KD, Stern MB, Tanner CM, Tintner R, Watts RL. Benefits and risks of pharmacological treatments for essential tremor. Drug Saf. 2003; 26(7): 461–481.

16. Merello M, Perez-Lloret S, Antico J, Obeso J A. Bilateral subthalamotomy in Parkinson's disease: initial and long-term response. Brain 2005; 128(3): 570–583.

17. Merello M, Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus for the Treatment of Parkinson's Disease. In: Current Clinical Neurology: DBS in Neurological and Psychiatric Disorders, p. 3–32, Ed. by D Tarsy, JL Vitek, PA Starr and MS Okun, Humana Press 2009.

18. Mink JW, Walkup J, Frey KA, Como P, Cath D, DeLong MR, Erenberg G, Jankovic J, Juncos J, Leckman JF, Swerdlow N, Visser-Vandewalle V, Vitek JL; Tourette Syndrome Association, Inc. Patient selection and assessment recommendations for

deep brain stimulation in Tourette syndrome. Mov Disord. 2006 Nov; 21(11): 1831–1838.

19. Morgante L, Morgante F, Moro E, Epifanio A, Girlanda P, Ragonese P, Antonini A, Barone P, Bonuccelli U, Contarino MF, Capus L, Ceravolo MG, Marconi R, Ceravolo R, D'Amelio M, Savettieri G. How many parkinsonian patients are suitable candidates for deep brain stimulation of subthalamic nucleus? Results of a questionnaire. Correspondence. Parkinsonism Relat Disord 14 (2008) 266–267.

20. Rektor I, Baláž M. Hluboká mozková stimulace u Parkinsonovy nemoci. Parkinsonova nemoc: doporučené postupy diagnostiky a léčby, II. Pozdní stadium, Galén 2004.

21. Smith Y, Wichmann T. Functional Anatomy and Physiology of the Basal Ganglia: Motor Functions, In: Current Clinical Neurology: DBS in Neurological and Psychiatric Disorders, p. 3–32, Ed. by D Tarsy, JL Vitek, PA Starr and MS Okun, Humana Press 2009.

22. Urgošik D, Vladyka V. Neurochirurgická léčba Parkinsonovy nemoci. V: Růžička E, Roth J, Kaňovský P: Parkinsonova nemoc a parkinsonské syndromy. Galén, Praha 2000.

23. Volkmann J, Benecke R. Deep brain stimulation for dystonia: patient selection and evaluation. Mov Disord. 2002; 17 Suppl 3: S112–115.

24. Zirh A, Reich SG, Dougherty PM, Lenz FA. Stereotactic thalamotomy in the treatment of essential tremor of the upper extremity: reassessment including a blinded measure of outcome. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1999 Jun; 66(6): 772–775.

MUDr. Marek Baláž

*Centrum pro abnormní pohyby
a parkinsonismus,
I. neurologická klinika FN u sv. Anny
Pekařská 53, 656 91 Brno
marek.balaz@fnusa.cz*

