

Proměny epileptochirurgie ve 21. století

prof. MUDr. Milan Brázdil, Ph.D.

Centrum pro epilepsie Brno, 1. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny, Brno

Moderní epileptochirurgie prochází významnými změnami, které ve svém důsledku vedou k možnosti nabídnout pomoc většině farmakorezistentních pacientů. Tyto změny můžeme pozorovat nejen v oblasti zkvalitňující se předoperační diagnostiky, ale především na poli rozšiřujícího se spektra epileptochirurgických výkonů. Zcela nepochybný je celosvětový trend řešit moderními resekčními postupy i komplikovanější MR-neleziózní pacienty, kteří by dříve byli téměř automaticky z operační léčby vyřazeni. Zcela zásadní je také nástup neurostimulačních metod, především stimulace bloudivého nervu a nově i hluboké mozkové stimulace, které zbavují epileptochirurgii nálepky vysoce výběrové záležitosti a umožňují v rámci paliativní epileptochirurgie významně zvýšit kvalitu života i u většiny dříve „ztracených“ pacientů. Počet pacientů nevhodných k operační léčbě se tak radikálně snižuje a odeslání pacienta s přetrvávajícími záchvaty ke konzultaci na specializované epileptochirurgické pracoviště se již bez diskuse stává plně racionálním a nezbytným krokem.

Klíčová slova: epilepsie, epileptochirurgie, intraktabilita, neurostimulace, resekce.

Transformations of epilepsy surgery in the 21st century

Modern epilepsy surgery is going through significant changes that can ultimately result in the ability to offer help to most pharmacoresistant patients. These changes can be observed not only with respect to improved preoperative diagnosis, but particularly in terms of an expanding spectrum of epilepsy surgery procedures. There is a clear worldwide trend to use modern resection procedures even in more complicated MRI-nonlesional patients who previously would have almost automatically been excluded from surgical treatment. Of essential importance is also the advent of neurostimulation methods, in particular vagus nerve stimulation and, more recently, deep brain stimulation, helping epilepsy surgery to shake off the label of a highly selective matter and allowing, as part of palliative epilepsy surgery, to significantly increase the quality of life even in the majority of previously "lost" patients. The number of patients ineligible for surgical treatment has thus dramatically decreased and referral of a patient with persisting seizures for consultation to a specialized epilepsy surgery centre has, beyond question, become a fully rational and necessary step.

Key words: epilepsy, epilepsy surgery, intractability, neurostimulation, resection.

Neurol. praxi 2015; 16(2): 77–79

Úvod

Farmakologická léčba epilepsií patří v neurologii k vysoce účinným terapeutickým postupům. V případě správné volby antiepileptika a zajištění dobré compliance dosahují dlouhodobé remise, tedy stavu bez záchvatů, přibližně 2/3 léčených pacientů. U zbývajících třetiny jedinců však záchvaty přetrvávají, byť při léčbě někdy v nižším počtu než před jejím zahájením. V případě selhání dvou adekvátně podávaných, tolerovaných a řádně užívaných antiepileptik je již dle aktuálně platné definice ILAE (Mezinárodní ligy proti epilepsii) pacient považován za farmakorezistentního (intraktabilního, refrakterního) (Kwan et al., 2010). Takový pacient má být dle stávajících doporučení zvážen jako kandidát operační léčby, neboť pravděpodobnost dosažení dlouhodobého stavu bez záchvatů i při různých modifikacích farmakoterapie se u něj v závislosti na věku a typu epilepsie pohybuje již jen mezi 3–9% (Arts et al., 2004; Mohanraj et Brodie, 2006; Holland et Glauser, 2007). Na druhé straně máme k dispozici řadu nekontrolovaných a současně již i dvě randomizované kontrolované studie, které u farmakorezistentních pacientů prokazují významně lepší výsledky léčby operační nad pokračující léčbou farmakologickou, především

u subjektů s epilepsií temporálního laloku (Wiebe et al., 2001; Engel et al., 2012). Pravděpodobnost vymizení záchvatů po provedení resekčního výkonu výrazně závisí na oblasti zákroku a patologickém substrátu epilepsie. U meziotemporálních epilepsií s hipokampální sklerózou (MTLE/HS) a obecně u leziózních epilepsií je ve většině publikovaných sestav dva roky po operaci hodnoceno jako Engel Ia, tzn. zcela bez záchvatů, 60–70% pacientů. Další 10% pacientů má ojedinělé nebo neomezuující záchvaty. Při superselekcí pacientů může v těchto skupinách úspěšnost dosáhnout až 90% (Hadač et al., 2011).

Pravděpodobné počátky epileptochirurgie lze vysledovat již v dávných dobách a svědčí o nich opakované nálezy zhojených trepanačních otvorů v nalezených lebkách našich paleo- i neolitických předků z různých geografických oblastí. Přeskočíme-li nepříliš dobře dokumentované operační zákroky ve starém Egyptě a antickém Řecku, pak se dostaneme na konec 19. století, do doby, kdy proběhl první všeobecně uznávaný operační zákrok pro epilepsii v National Hospital for the Paralysed and Epileptic na londýnském Queen Square. V roce 1886 zde Sir Victor Horsley provádí operační zákrok u 22letého pacienta

Jamese B. s frekventními Jacksonskými záchvaty v rámci mnoho let trvající počázkové epilepsie. Chirurgické odstranění poškozeného kortexu pod kominutivní frakturou lbi s resekci okolních 5 mm mozkové tkáně vedlo u pacienta údajně k úplnému vymizení záchvatů (Taylor, 1986). V následujícím století probíhal pozvolný, ale nezadržitelný rozvoj epileptochirurgie, založený především na optimalizaci diagnostických postupů (včetně zavedení invazivního EEG vyšetření v předoperační diagnostice) a následném provádění resekčních či diskonekčních operačních zákroků. Celosvětově byla tato etapa epileptochirurgie symbolicky ukončena dvěma výjimečnými konferencemi v Palm Desert (1987 a 1992), v jejichž mezidobí se jen v USA počet nových epileptochirurgických center i počet operovaných pacientů trojnásobil. Operační léčba koncem 20. století byla akceptována jako léčba účinná a relativně bezpečná. Do tohoto období spadají i počátky klasické epileptochirurgie v naší zemi. Jedním z nejcharakterističtějších rysů této etapy přitom bylo, že podíl nemocných s epilepsií, kterým mohla být operace nabídnuta, nedosahoval více než 5% (Bouchard, 1976). Operační léčba epilepsie tak představovala vysoce výběrovou záležitost a podobně jako terapie konzervativní

nedokázala nabídnout pomoc významné části farmakorezistentních pacientů. Typicky se jednalo o jedince s víceložiskovou epilepsií, včetně epilepsií bitemporálních, pacienty s refrakterními generalizovanými epilepsiemi či nemocné, u nichž navzdory veškerému úsilí selhala snaha identifikovat epileptogenní zónu. Snad i díky této skutečnosti přetrvávala (a bohužel nadále přetrvává) u většiny neurologů určitá zdrženlivost k referování pacientů do specializovaných epileptochirurgických center. Tento trend byl navzdory intenzivnímu úsilí epileptologů patrný jak celosvětově, tak i v ČR. Pacienti se k operačnímu zákroku dostávali až po mnoha letech trvání onemocnění (průměrně kolem 20 let), přičemž tato doba se časem příliš neměnila (Choi et al., 2009).

Již ke konci minulého milénia a především pak počátkem nového století však můžeme v epileptochirurgii pozorovat řadu změn, které významně mění pohled na operační léčbu epilepsie a na její praktickou realizaci. Dosah těchto změn je natolik závažný, že by s nimi měli být obeznámeni všichni neurologové, kteří mají pacienty s epilepsií ve své péči. Následující text v zájmu lepší přehlednosti rozdělím do dvou větších celků – změny a trendy na poli předoperační přípravy a změny ve spektru dostupných operačních zákroků.

Trendy v předoperační přípravě

V rámci předoperační přípravy můžeme nezávisle sledovat dva základní trendy. Na jedné straně je patrná maximální snaha o významné rozšíření neinvazivních vyšetření, které by dokázaly plně nahradit invazivní vyšetřovací metody, jako jsou intrakraniální EEG či amobarbitalový Wada test. V tomto směru má zásadní význam recentní pokrok na poli neurovizuálních metod. Postupně byly ve specializovaných centrech optimalizovány cílené vyšetřovací protokoly, jsou zaváděny a stále více využívány MR přístroje se silnějším magnetickým polem (aktuálně 3T) a konečně stále více pracovišť zavádí sofistikované metody MRI post-processingu, využívající různých matematických postupů pro dodatečné zpracování vlastních MR dat s vysokým rozlišením (Pail et al., 2012). Mezi tyto postupy patří například 3D zobrazení povrchu mozku, curvilineární reformátování, voxel-based morfometrie, či některá další. Obecně tyto metody zvyšují citlivost MR vyšetření a mohou v některých případech výrazně napomáhat v detekci diskrétních epileptogenních lézí, u nichž bývá konvenční MRI negativní. Významný pokrok můžeme v posledních dvou desetiletích sledovat také na poli funkčně zobrazovacích metod. Ať již se jedná o využívání MR spektroskopického zobrazování, subtrakčního iktálního SPECT vyšetření

koregistrovaného s MRI (SISCOM), či kvantitativní analýzu PET snímků s využitím statistického parametrického mapování (SPM-PET). Zatím spíše ještě v rovině experimentální je využití funkčního MR v identifikaci epileptického ložiska pomocí koregistrace skalpového EEG a MR dat ve formě EEG-fMRI. Jedním z nepochybných trendů současného předoperačního vyšetřování je tzv. multimodální přístup ke zobrazování mozku (Pail et al., 2014). Obecně však platí, že výsledky uvedených metod mohou v současnosti spíše stále jen napovědět o lokalizaci epileptogenní zóny, než poskytnout jasnou a spolehlivou odpověď. I tak ale mají pro další osud pacienta často zásadní význam.

Druhým trendem je na první pohled nelogické další rozšiřování invazivních EEG metod. Poněkud překvapivě po mnoha letech odmítání ze západní strany Atlantiku (s výjimkou Montrealského neurologického institutu) byla před pár lety nejdříve v Clevelandu a následně dalšími americkými centry adoptována metoda klasické stereoelektroencefalografie s ortogonálně zaváděnými hlubokými elektrodami. Současně dochází k zavádění intracerebrálních elektrod také na další pracoviště v Evropě a mírně stoupá průměrný počet registrujících intrakraniálních elektrod na jednoho pacienta, jak tomu nasvědčují data z řady evropských i amerických pracovišť (Grenoble, Milano, Yale,...). To vše odráží tendenci zařazovat do programu operační léčby i komplikovanější nelezionální pacienty či pacienty s duálními patologiemi. Jedním z potenciálních důvodů stoupající oblíbenosti hlubokých elektrod může být i recentní objev patologických vysokofrekvenčních oscilací (HFO), které slibují významně napomoci v identifikaci epileptogenní zóny v intracerebrálním EEG záznamu. Na řadě pracovišť je analýza HFO v invazivním EEG již prováděna v rámci víceméně standardního hodnocení EEG záznamů.

Změny ve spektru epileptochirurgických výkonů

Zjednodušeně můžeme epileptochirurgické zákroky rozdělit na dvě základní skupiny – výkony kurativní a výkony paliativní. Mezi kurativní zákroky, jejichž cílem je odstranění epileptického ložiska a tudíž úplné odstranění epileptických záchvatů, řadíme zákroky resekční a hemisferektomie. Primárním cílem výkonů paliativních je pak významné snížení počtu záchvatů či odstranění záchvatů pacienta nejvíce ohrožujících.

Právě v měnícím se spektru operačních výkonů spočívá nejvýznamnější proměna současné epileptochirurgie. Překvapivě celosvětově dochází k pozvolnému poklesu počtu pacientů operovaných pro dříve nejčastěji řešenou epileptogenní

lézi – meziotemporální sklerózu (Bien et al., 2013). Tento pokles byl pozorován v detailních analýzách z řady prestižních epileptochirurgických center v Evropě i USA. Jako o příčině tohoto jevu se spekuluje především o možné lepší péči o pacienty s febrilními křečemi a poklesu rizikových faktorů pro rozvoj meziotemporální sklerózy jako takové. V operativě meziotemporálních epilepsií se navíc intenzivněji objevují stereotaktické postupy, především stereotaktická radiofrekvenční ablace amygdalohipokampálního komplexu – SAHE (Vojtěch et al., 2014) a stereotaktická laserová amygdalohipokampektomie (SLAH) (Willie et al., 2014). Oba postupy výhledově zřejmě dále změní strategii operační léčby pacientů s MTLE/HS. Naopak prakticky upuštěno je od rozsáhlejších resekcí i využívání stereotaktické radiochirurgie (gamma nože) v této indikaci.

Zatímco resekčním zákrokem řešených pacientů pro MTLE/HS, a snad i pro symptomatickou epilepsii při benigních tumorech, ubývá, počet pacientů operovaných pro fokální kortikální dysplazie (FCD) naopak signifikantně roste (Bien et al., 2013). Tento nárůst již zdaleka neplatí pouze pro pediatriickou část operačních programů. Také výsledky resekčních zákroků pro FCD vykazují zlepšující se trend. V oblasti dětské epileptochirurgie pozorujeme pozvolnou změnu spíše ve filozofii epileptologů a jejich přístupu k problému s jasnou tendencí operovat dětské pacienty co možná nejdříve s cílem zabránit rozvoji nepříznivých konsekvencí dlouhodobě nekompenzovaného onemocnění.

Na tomto místě je vhodné zdůraznit dlouhodobou srovnatelnost celkových výsledků resekční epileptochirurgie. A to navzdory již zmíněné tendenci řešit nyní i výrazně komplikovanější pacienty, kteří by dříve byli automaticky z programu vyřazeni. Na druhé straně se bohužel prakticky nemění nepříznivá délka trvání epilepsie u pacientů vstupujících do programu.

Výrazné rozšíření spektra paliativních výkonů na přelomu milénia představuje zásadní zlom v péči o farmakorezistentní pacienty. Vedle kalosotomie se v paliativní epileptochirurgii definitivně objevily moderní neurostimulační metody, jejichž masivnější rozšíření nabídlo šanci i těm refrakterním pacientům, kteří z různých důvodů nemohli profitovat z výkonu resekčního.

Ve druhé polovině 90. let byla nejdříve do klinické praxe jako metoda léčby inoperabilních farmakorezistentních pacientů zavedena dlouhodobá stimulace bloudivého nervu (VNS – vagus nerve stimulation). Jejím cílem je dosáhnout významné kontroly onemocnění a zvýšit kvalitu života nemocného. Principem VNS je přímá elektrická stimulace

levého bloudivého nervu prostřednictvím bipolární elektrody, která je napojena na implantabilní pulzní generátor uložený subkutánně v podklíčkové krajině (Schachter et Schmidt, 2003). Tato metoda nevyžadující operaci mozku se v ČR pravidelně používá od roku 1999 (Brázdil et al., 2011). Od zavedení VNS do terapie farmakorezistentní epilepsie byla provedena řada klinických studií, zaměřených na hodnocení její účinnosti. Mimo standardních, multicentrických, dvojitě zaslepených, randomizovaných studií jsou navíc k dispozici výsledky většího počtu dalších studií (včetně studií zaměřených na hodnocení dlouhodobé účinnosti) a nezávisle i data z celosvětového registru pacientů s VNS (cca 7000 pacientů). Obecně lze pozorovat nárůst účinnosti s délkou léčby VNS u konkrétního pacienta. Zatímco průměrná redukce počtu záchvatů se u léčených jedinců po třech měsících léčby pohybuje kolem 30%, po jednom roce stimulační terapie dosahuje již cca 50%. Procentuální zastoupení „respondérů“ (tedy pacientů, u nichž došlo k více než 50% redukci záchvatů a jednoznačně tudíž profitují z léčby) se pak po jednom roce léčby pohybuje v rozmezí 43–63%. Podle publikovaných výsledků dlouhodobého sledování všech pacientů v ČR, kteří byli léčeni metodou vagové stimulace po dobu 5 let a více, byl v praxi pozorován podíl respondérů 64% (Kuba et al., 2009). Významné zlepšení epileptického onemocnění tedy pozorujeme u cca poloviny pacientů léčených metodou VNS. U malé části pacientů (podle literatury u 5–20%) můžeme dokonce pozorovat více než 90% redukci záchvatů. Kompletní vymizení záchvatových projevů je ovšem vzácné (do 5% pacientů). Vzhledem k tomu, že k VNS jsou indikováni nemocní s refrakterní a inoperabilní epilepsií, kteří obvykle užívají kombinace různých antiepileptik, můžeme uvedené výsledky hodnotit jako velmi pozitivní (Brázdil et al., 2011). VNS je v současnosti standardní součástí léčby pacientů s refrakterní epilepsií, u nichž resekční operační zákrok selhal anebo jej není možné provést. U většiny léčených pacientů pozorujeme zvýšení kvality života v mezizáchvatovém období. Jde o metodu bezpečnou a pacienty poměrně dobře snášenou, bez závažnějších nežádoucích účinků. Současně je však důležité VNS indikovat racionálně na základě důkladné předoperační diagnostiky. Rozhodně by neměla tato metoda nahradit resekční zákroky u těch pacientů, kteří z nich mohou profitovat. V řadě zavedených epileptologických center představují v současnosti pacienti s VNS každý rok až 30% operovaných jedinců.

V roce 2010 byla v zemích Evropské unie schválena indikace hluboké mozkové stimulace (DBS) předních thalamických jader v přídatné léčbě farmakorezistentní parciální epilepsie u do-

spělých pacientů. Jejím principem je chronická oboustranná intermitentní stimulace (1 minuta on, 5 minut off) thalamických jader prostřednictvím dvou stereotakticky zavedených intracerebrálních elektrod. Výsledky multicentrické, dvojitě zaslepené a randomizované studie SANTE, do níž bylo zahrnuto celkem 110 dospělých jedinců s refrakterními parciálními záchvaty, prokázaly ve stimulované skupině významnou (cca 40%) redukci záchvatů (Fisher et al., 2010). S odstupem dvou let po implantaci byla v celé skupině střední redukce záchvatů 56% a podíl respondérů 54%. Podobně výsledek dlouhodobé odslepené fáze prokázal setrvalý efekt stimulace i po 4 letech léčby. SANTE studie také prokázala, že se jedná o metodu relativně bezpečnou, s minimem nežádoucích účinků (nejčastěji mírné subjektivní poruchy nálady a paměti). Na základě těchto výsledků byla v České republice metoda zavedena do praxe v roce 2011. Indikováni jsou pro ni inoperabilní farmakorezistentní dospělí pacienti s parciální epilepsií, u nichž selhala VNS terapie.

Závěr

Na počátku 21. století prochází moderní epileptochirurgie významnými změnami, které ve svém důsledku vedou k možnosti nabídnout pomoc většině farmakorezistentních pacientů. Operační léčba epilepsie přestává být vysoce výběrovou záležitostí a odeslání pacienta s přetrvávajícími záchvaty ke konzultaci na specializované epileptochirurgické pracoviště se tak stává plně racionálním krokem. Je přitom zásadní, aby byla maximální pozornost věnována nejenom kvalitní komunikaci mezi dobře informovaným lékařem a refrakterním pacientem, ale i lepší komunikaci mezi ambulantním neurologem a specializovaným epileptologem v centru. Neboť je to zpravidla právě ambulantní neurolog, kdo řeší s pacientem jeho přetrvávající záchvaty a diskutuje s ním možnosti jeho další léčby. Je tedy především na něm, jaký bude osud pacienta a jak velká část pacientů nakonec prochází specializovanými centry.

Poděkování všem členům rozsáhlého interdisciplinárního týmu Centra pro epilepsie Brno, bez jejichž pomoci a mnohaleté nadstandardní spolupráce bych tento text nemohl čtenářům nabídnout.

Literatura

1. Arts WF, Brouwer OF, Peters AC, Stroink H, Peeters EA, Schmitz PI, van Donselaar CA, Geerts AT. Course and prognosis of childhood epilepsy: 5-year follow-up of the Dutch study of epilepsy in childhood. *Brain*. 2004; 127: 1774–1784.
2. Bien CG, Raabe AL, Schramm J, Becker A, Urbach H, Elger CE. Trends in presurgical evaluation and surgical treatment of epilepsy at one centre from 1988–2009. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013; 84(1): 54–61.
3. Bouchard G. Basic targets and the different epilepsies. *Acta Neurochirurgica*. 1976; Suppl. 23: 193–199.

4. Engel J Jr, McDermott MP, Wiebe S, Stroink H, Peeters EA, Schmitz PI, van Donselaar CA, Geerts AT. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a randomized trial. *JAMA*. 2012; 307(9): 922–930.

5. Fisher R, Salanova V, Witt T, Worth R, Henry T, Gross R, Oommen K, Osorio I, Nazzaro J, Labar D, Kaplitt M, Sperling M, Sandok E, Neal J, Handforth A, Stern J, DeSalles A, Chung S, Shetter A, Bergen D, Bakay R, Henderson J, French J, Baltuch G, Rosenfeld W, Youkilis A, Marks W, Garcia P, Barbaro N, Fountain N, Bazil C, Goodman R, McKhann G, Babu Krishnamurthy K, Papavassiliou S, Epstein C, Pollard J, Tonder L, Grebin J, Coffey R, Graves N; SANTE Study Group. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *The SANTE Study Group. Epilepsia*. 2010; 51(5): 899–908.

6. Hadač J, Marusič P, Kršek P. Indikace k epileptochirurgické léčbě. V Brázdil M, Hadač J, Marusič P a kolektiv. *Farmakorezistentní epilepsie*. Triton 2011.

7. Holland KD, Glauser TA. Response to carbamazepine in children with newly diagnosed partial onset epilepsy. *Neurology*. 2007; 69(6): 596–599.

8. Choi H, Carlino R, Heiman G, Hauser WA, Gilliam FG. Evaluation of duration of epilepsy prior to temporal lobe epilepsy surgery during the past two decades. *Epilepsy Res*. 2009; 86(2–3): 224–227.

9. Kuba R, Brázdil M, Kalina M, Procházka T, Hovorka J, Nežádál T, Hadač J, Brožová K, Sebronová V, Komárek V, Marusic P, Oslejšková H, Zárubová J, Rektor I. Vagus nerve stimulation: longitudinal follow-up of patients treated for 5 years. *Seizure*. 2009; 18(4): 269–274.

10. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, Moshé SL, Perucca E, Wiebe S, French J. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010; 51: 1069–1077.

11. Mohanraj R, Brodie MJ. Diagnosing refractory epilepsy: response to sequential treatment schedules. *Eur J Neurol*. 2006; 13: 277–282.

12. Pail M, Mareček R, Brázdil M. Analytické zpracování MR obrazů v diagnostice farmakorezistentní epilepsie. *Neurol. praxi*. 2012; 13(2): 87–89.

13. Pail M, Mikulénka P, Mareček R, Mikl M, Brázdil M. Multimodální přístup k funkčnímu zobrazení mozku. *Neurol. praxi*. 2014; 15(1): 26–34.

14. Schachter SC, Schmidt D. (eds) *Vagus nerve stimulation*. Martin Dunitz Ltd., London 2003.

15. Taylor DC. One hundred years of epilepsy surgery: Sir Victor Horsley's contribution. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1986; 49(5): 485–488.

16. Vojtěch Z, Malíková H, Krámská L, Anýž J, Syruček M, Zámečník J, Liščák R, Vladyka V. Long-term seizure outcome after stereotactic amygdalohippocampectomy. *Acta Neurochir (Wien)*. 2014; 156(8): 1529–1537.

17. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. Effectiveness and efficiency of surgery for temporal lobe epilepsy study group. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med*. 2001; 345(5): 311–318.

18. Willie JT, Laxpati NG, Drane DL, Gowda A, Appin C, Hao C, Brat DJ, Helmers SL, Saindane A, Nour SG, Gross RE. Real-time magnetic resonance-guided stereotactic laser amygdalohippocamptomy for mesial temporal lobe epilepsy. *Neurosurgery*. 2014; 74(6): 569–584.

Článek doručení redakci: 4. 1. 2015

Článek přijat k publikaci: 4. 2. 2015

prof. MUDr. Milan Brázdil, Ph.D.

Centrum pro epilepsie Brno,
1. neurologická klinika LF MU
a FN u sv. Anny v Brně
Pekařská 53, 602 00 Brno
milan.brazdil@fnusa.cz

