



Korelacja między niesprawnością ruchową i obrazami MR u chorych ze stwardnieniem rozsianym

Correlation between motor disability and MRI brain scans in patients with sclerosis multiplex

RENATA PONIATOWSKA¹, JERZY KULCZYCKI², WANDA SOBCZYK², RENATA KRAWCZYK¹, ROMANA BOGUSŁAWSKA¹

Z: 1. Zakładu Neuroradiologii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie
2. I Kliniki Neurologii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

STRESZCZENIE

Cel. Badanie metodą rezonansu magnetycznego pozwala na uwidocznienie ognisk demielinizacyjnych, określenie ich liczby, objętości i lokalizacji. Celem pracy było wykrycie korelacji pomiędzy zmianami demielinizacyjnymi w mózgu w obrazie MR u chorych na stwardnienie rozsiane a symptomatologią kliniczną.

Metoda. Materiał kliniczny stanowiło 31 chorych z stwardnieniem rozsianym. Oceny stopnia niewydolności ruchowej dokonano na podstawie skali EDSS Kurtzke'go. W oparciu o badanie MR mózgu wykonane w standardowych przekrojach, w sekwencji SE i FSE, dokonano oceny lokalizacji zmian demielinizacyjnych, ich ilości i objętości. Na podstawie obrazu MR mózgu wyodrębniono dwie grupy chorych: z ogniskami rozsianymi oraz ze zmianami rozlanymi. W analizie zmian demielinizacyjnych uwzględniono ich zależność od postaci choroby, czasu jej trwania i skali EDSS.

Wyniki. Ze względu na obraz MR podzielono chorych na dwie grupy: 12 osobową z dobrze ograniczonymi rozsianymi ogniskami i 19 osobową ze zmianami zlewającymi się. Postać nawracająco-zwalniająca choroby stwierdziliśmy u 10 chorych z ogniskami rozsianymi a postać postępującą u 2 chorych z ogniskami rozsianymi i 9 ze zmianami zlewającymi się. Objętość ognisk okazała się ok. 7.5 raza mniejsza u pacjentów ze zmianami rozsianymi niż ze zmianami rozlanymi. Czas trwania choroby jest prawie dwukrotnie dłuższy u pacjentów z ogniskami zlewającymi się i wykazują oni niższy stopień sprawności.

Wnioski Oceniono, że objętość ognisk koreluje dodatnio z czasem trwania choroby i skalą EDSS. Pacjenci z ogniskami zlewającymi się mieli niższy stopień sprawności niż chorzy z ogniskami rozsianymi. Większa objętość ognisk występuje u pacjentów z postacią postępującą choroby, natomiast mniejsza u pacjentów z postacią nawracająco-zwalniająca. U niektórych chorych z postacią pierwotnie postępującą wystąpiły trudności diagnostyczne ze względu na nietypowy początek choroby manifestujący się zaburzeniami psychicznymi.

SUMMARY

Objectives. The Magnetic Resonance Imaging (MRI) examination shows white matter abnormalities, and allows assessing the localisation, number, and volume of lesions. The aim of the study was to find correlation between clinical symptomatology of patients with multiple sclerosis (MS) and demyelination lesions in their MRI brain scans.

Methods. In 31 MS patients disability was assessed using the Kurtzke EDSS. The number, volume and localisation of demyelination lesions in MRI were assessed in the standard planes, using SE and FSE sequences. Relationship was analysed between the white matter demyelination lesions and various MS phenotypes, the disease duration, and EDSS scores.

Results. On the basis of their MRI brain scans the patients were divided into 2 subgroups: with either distinctive multiple foci or diffuse lesions (N = 12 and 19, respectively). In the multiple foci group 10 patients were diagnosed with the relapsing-remitting MS, and 2 with the primary-progressive MS, which was recognised also in 9 cases in the diffuse lesions group. The volume of lesions turned out to be 7.5 times smaller in patients with multiple foci than in those with diffuse lesions. The disease duration was almost twice as long in the latter patients, who demonstrated also a more marked disability.

Conclusions. The lesion volume was found to correlate positively both with EDSS scores and the disease duration. The patients from the diffuse lesions group were more disabled than those with multiple foci. The total volume of lesions was larger in patients with the secondary-progressive MS phenotype than in those with relapsing-remitting MS. Diagnostic difficulties in some cases of primary progressive MS were due to an atypical onset of the disease presenting as mental disorders.

Słowa kluczowe: rezonans magnetyczny / stwardnienie rozsiane / postać nawracająco-zwalniająca / postać pierwotnie postępująca / postać wtórnie postępująca / skala EDSS Kurtzke'go

Key words: magnetic resonance / multiple sclerosis / relapsing-remitting MS / primary-progressive MS / secondary-progressive MS / Kurtzke EDSS scale

Badanie metodą rezonansu magnetycznego pozwala na uwidocznienie ognisk demielinizacyjnych, określenie ich lokalizacji, liczby i objętości. Stwarza możliwość porównania i znalezienia zależności pomiędzy objawami klinicznymi choroby a obrazem radiologicznym.

CEL

Celem pracy jest wykazanie korelacji pomiędzy stanem klinicznym chorych ze stwardnieniem rozsianym, wyrażonym w skali EDSS, czasem trwania choroby, wiekiem zachorowania oraz postacią kliniczną a obrazami MR mózgu.

BADANI

Badaniem objęto 31 chorych hospitalizowanych w ostatnich trzech latach w I Klinice Neurologicznej Instytutu Psychiatrii i Neurologii z rozpoznaniem klinicznym stwardnienia rozsianego.

METODA

Wszystkich pacjentów poddano dokładnym badaniom oceniającym stan neurologiczny, ze szczególnym uwzględnieniem: wieku zachorowania, czasu trwania choroby, typu przebiegu, liczby rzutów oraz rozszerzonej skali niewydolności ruchowej EDSS (*Expanded Disability Status Scale*).

Badanie MR mózgu wykonano aparatem *Pro View* firmy Picker w przekrojach strzałkowych, czołowych i poprzecznych w sekwencji SE i FSE, uzyskując obrazy w czasie T1 i T2-zależnym i FLAIR, o grubości warstw 5 mm. Przeprowadzono pomiary ilości i objętości ognisk demielinizacyjnych u każdego z pacjentów w obrazach w przekrojach poprzecznych. Pomiary objętości wykonano ręcznie przy użyciu firmowego oprogramowania stacji roboczej *MxView* (Picker).

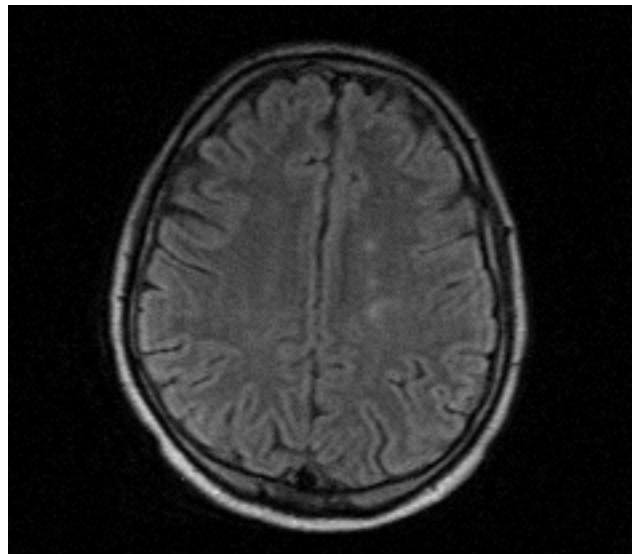
WYNIKI

Ze względu na obraz rezonansu wyłoniły się dwie grupy chorych, pierwsza z dobrze ograniczonymi ogniskami rozsianymi (12 chorych) oraz druga ze zmianami, które nie dały się wyodrębnić i określiliśmy je jako zmiany zlewające się (19 chorych) – fot. 1 i 2.

Analizując postacie kliniczne wśród pacjentów z obydwu grup stwierdziliśmy, że postać nawracająco-zwalniająca występuje u 10 chorych z ogniskami rozsianymi, natomiast postać pierwotnie postępująca i wtórnie postępująca (2 chorych z postacią pierwotnie i 8 – z wtórnie postępującą), które ze względu na niewielką liczbę badanych pacjentów połączyliśmy w jedną grupę, stwierdzana była u 2 chorych z ogniskami rozsianymi i 9 ze zmianami zlewającymi się.

Oceniając grupę 12 chorych z ogniskami rozsianymi stwierdziliśmy, że liczba ognisk wahała się od 4 do 36 (średnio 14). U wszystkich chorych ogniska lokalizowały się nadnamiotowo, a u jednego także w obrębie pnia mózgu i mózdzku. Lokalizacja nadnamiotowa dotyczyła u wszystkich chorych istoty białej okołokomorowej. U pojedynczych osób stwierdziliśmy ogniska we wzgórzu, w strukturach głębokich i ciele modzelowatym.

W grupie chorych ze zmianami zlewającymi się występowały także ogniska ograniczone w liczbie od 8



Fotografia 1. Przekrój osiowy w sekwencji FLAIR – pojedyncze ogniska demielinizacyjne w istocie białej lewego płata czołowego i ciemieniowego



Fotografia 2. Przekrój strzałkowy FSE w czasie T2-zależnym – rozlane ogniska demielinizacyjne w istocie białej półkuli mózgu

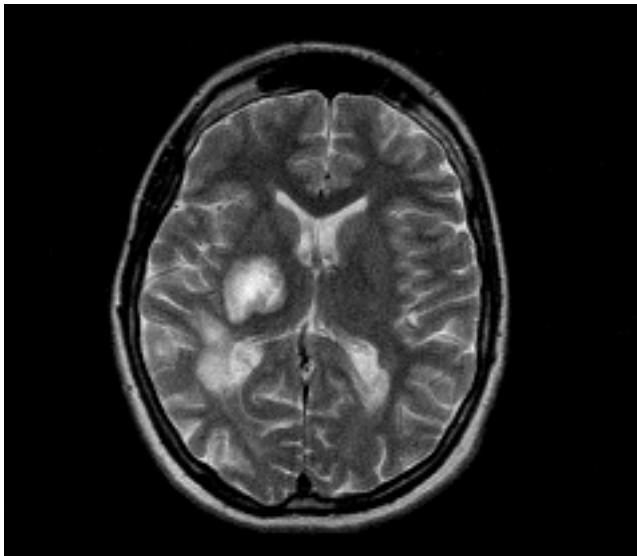
do 133. Im większy był obszar mózgu objęty zmianami zlewnymi, tym mniejszą liczbę ograniczonych ognisk można było u tych chorych wyodrębnić. W tej grupie chorych znalazła się pacjentka, u której ognisko w wzgórzu cechowało się wyjątkowo dużą objętością (fot. 3).

Ogniska zlewające się były przeważnie symetryczne, obejmowały istotę białą okołokomorową płatów czołowych, ciemieniowych, potylicznych i skroniowych u 6 chorych. U kolejnych 6 chorych obejmowały istotę białą trzech płatów, płaty ciemieniowe i potyliczne

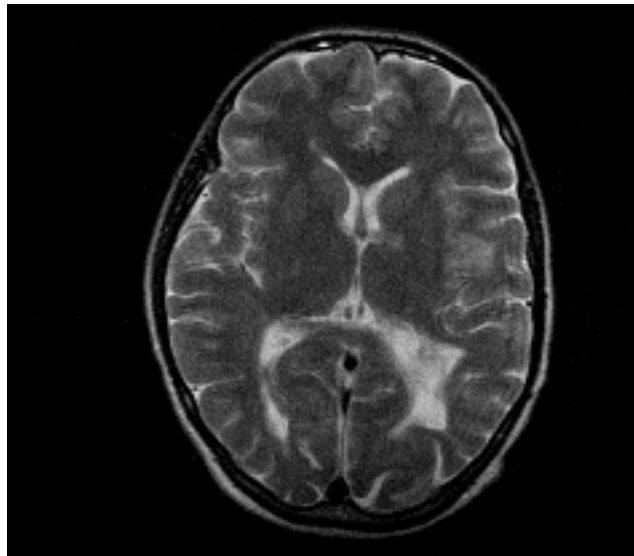
u 3 chorych oraz pojedyncze płaty u 4 chorych. U 1 chorego oprócz zmian w istocie białej struktur nadnamiotowych stwierdzone ogniska w moście również miały charakter zlewny (fot. 4).

U 2 spośród chorych z ogniskami zlewającymi się zmiany nie były symetryczne. Dotyczyły istoty białej tylko jednego płata (fot. 5).

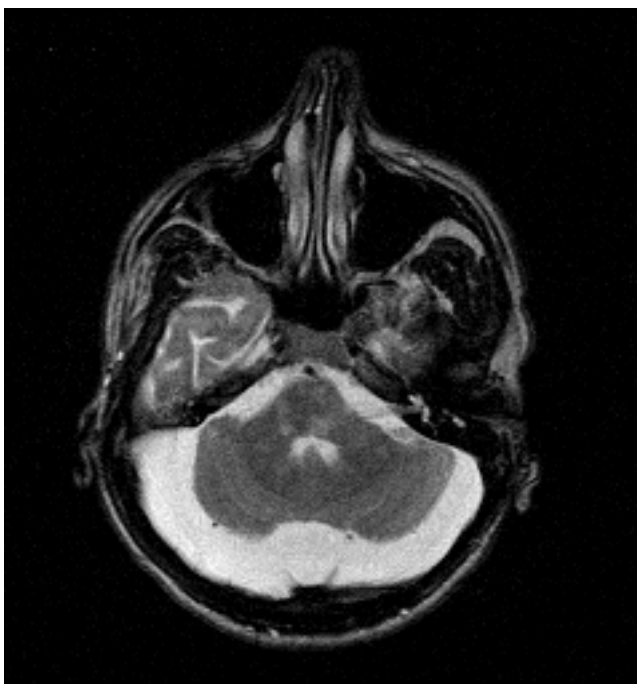
Wyliczona objętość ognisk okazała się wielokrotnie mniejsza u pacjentów ze zmianami rozsianymi (1964 mm^3) niż ze zmianami rozległymi (15150 mm^3).



Fotografia 3. Przekrój osiowy FSE w czasie T2-zależnym – zlewające się ogniska demielinizacyjne w istocie białej obu półkul mózgu oraz duże ognisko w prawym wzgórzu



Fotografia 5. Przekrój osiowy FSE w czasie T2-zależnym – ogniska demielinizacyjne w istocie białej lewego płata potylicznego



Fotografia 4. Przekrój osiowy FSE w czasie T2-zależnym – ogniska w moście

W grupie pacjentów z postacią nawracająco-zwalniającą średnia objętość ognisk wynosiła 4828 mm^3 , a w grupie z postacią pierwotnie i wtórnie postępującą $18\,917 \text{ mm}^3$.

Porównując wiek zachorowania, czas trwania choroby i skalę EDSS stwierdziliśmy, że czas trwania choroby jest prawie dwukrotnie dłuższy u pacjentów z ogniskami zlewającymi się i wykazują oni niższy stopień sprawności (tabl. 1).

Oceniając pacjentów z dużą objętością zmian demielinizacyjnych dokonaliśmy podziału na trzy grupy ze względu na objętość ognisk (tabl. 2). Wiek zachorowania był najniższy w grupie chorych o najmniejszej objętości ognisk. Natomiast czas trwania choroby był

Tablica 1. Cechy demograficzne i kliniczne porównywanych grup chorych

Badana cecha	Ogniska rozsiane	Ogniska zlewające się
Liczba chorych	12	19
Wiek zachorowania	33,25	34,57
Czas trwania choroby w latach	4,5	7,5
Wynik skali EDSS	2,5	4,4

Tablica 2. Charakterystyka chorych w zależności od objętości zmian w MRI

	Objętość ognisk w mm ³		
	<4000	4–10000	>10000
Liczba chorych	5	5	9
Wiek zachorowania	19,6	37,2	34
Czas trwania choroby	2	5,4	11,7
Postać kliniczna:			
– nawracająco-zwalniająca	4	4	2
– postępująca	1	1	7
Średnia liczba rzutów	2,25	4,25	3
EDSS	3,2	2,9	5,8

najdłuższy w grupie o największej objętości. Postać nawracająco-zwalniająca najrzadziej stwierdzano w grupie chorych z dużą objętością ognisk. Natomiast w tej grupie najczęściej spotykano postać postępującą. W postaci nawracająco-zwalniającej liczba rzutów choroby korelowała z objętością ognisk. Stopień niewydolności ruchowej był niski w grupie chorych z największą objętością ognisk.

OMÓWIENIE

Cechą neuropatologiczną stwardnienia rozsianego jest występowanie w mózgowiu i rdzeniu kręgowym pojedynczych i licznych ognisk różnej wielkości i kształtu, określanych jako plaki demielinizacyjne. Rozmiary ognisk wahają się od widocznych dopiero w powiększeniu lupowym do zajmujących rozległe obszary mózgu i rdzenia kręgowego. Liczba ognisk waha się w szerokich granicach, od 3 do ponad 200 [1]. Dane te znajdują potwierdzenie w naszym materiale. Najczęstsza lokalizacja zmian to istota biała okołokomorowa półkul mózgu, istota biała podkorowa i ciało modzelowate. Mogą one jednak występować w każdej innej lokalizacji: w strukturach głębokich, pniu mózgu, mózdzku, korze mózgu, nerwach wzrokowych i rdzeniu kręgowym. Duża ilość ognisk położonych przykomorowo ma tendencję do zlewania się i zajmowania znacznych obszarów mózgu. Uważa się, że tendencję do zlewania się w większe obszary demielinizacji mają długo istniejące zmiany [2]. Czynnikiem czasu zdaje się odgrywać tu zasadniczą rolę, co potwierdzają nasze obliczenia wskazujące na prawie dwukrotnie dłuższy czas trwania choroby u pacjentów ze zmianami rozlanymi, w porównaniu z pacjentami z rozsianymi ogniskami (tabl. 1). Również w grupie chorych ze zmianami zlewającymi się analiza rozległości zmian wykazała korelację pomiędzy czasem trwania choroby a objętością zmian demielinizacyjnych (tabl. 2), aczkolwiek u dwóch chorych z rozległymi zmianami zlewnymi obserwowaliśmy krótki czas trwania choroby (2 i 5 lat). Ze względu na pewne odmienności obrazu neuropatologicznego, wyodrębniano stwardnienie rozsiane typu Schildera,

w którym występują rozległe obszary demielinizacji istoty białej zatrzymującej się na U-włóknach i nieprzechodzącej na korę, bez typowych dla SM rozsianych plak. Rzadko jednak obserwuje się czyste przypadki stwardnienia typu Schildera i brakuje podstaw do uznania go za odrębną jednostkę chorobową [3]. Nie zalicza się tutaj typowych przypadków stwardnienia rozsianego o przewlekłym przebiegu, w których na skutek zwyrodnienia Wallera doszło do rozległych uszkodzeń istoty białej. Podobnie nie można zaliczyć do choroby Schildera przypadków SM, w których badania morfologiczne wykazały obecność rozsianych zmian wielogniskowych towarzyszących zmianom rozległym. W naszym materiale u każdego pacjenta zmianom rozlanym towarzyszyły dające się wyodrębnić ogniska. Ich liczba była tym mniejsza im większy obszar mózgu zajmowały zmiany rozlane. Choroba Schildera występuje najczęściej w młodym wieku, podczas gdy średni wiek badanych przez nas chorych wynosił ponad 30 lat. Zespół kliniczny charakteryzuje się postępującym ośpieniem, któremu towarzyszą niedowłady spastyczne, zaburzenia wzrokowe i napady padaczkowe. Badani pacjenci z dużą objętością zmian zlewnych wyróżniali się wczesnym występowaniem zaburzeń psychicznych, które niejednokrotnie opóźniały ostateczne rozpoznanie kliniczne. Najczęściej stwierdzano zespół ośpienny, rzadziej depresję i zespół urojeniowy.

Oprócz czasu trwania choroby, który ma niewątpliwie wpływ na podział obrazu rezonansu magnetycznego na zmiany ograniczone i zlewające się, oceniano także stopień niesprawności ruchowej chorych, wyrażony skalą EDSS. O'Riordan i wsp. [4] wykazują korelację pomiędzy objętością zmian hipointensywnych w czasie T1-zależnym a skalą EDSS. Zmiany uwidocznione w czasie T1 mają charakter dawno istniejących plak nieczynnych. Zależność ta nie jest już tak znacząca przy mierzeniu objętości ognisk hiperintensywnych w czasie T2-zależnym. Podobne wyniki otrzymał Nijeholt [5]. Jego praca wykazuje korelację pomiędzy EDSS a objętością wszystkich ognisk, chociaż w postaci wtórnie postępującej i nawracająco-zwalniającej stwierdził dużą zależność między stopniem niesprawności a objętością ognisk mierzoną w czasie T1. Zależność między obrazem klinicznym a radiologicznym mózgu wypadła najslabiej w postaci pierwotnie postępującej, w której dla odmiany objętość zmian w rdzeniu kręgowym cechowała się wysoką zgodnością ze skalą EDSS. W swojej pracy Giugni i wsp. [6] podnoszą także problem zgodności między skalą EDSS a objętością ognisk, dochodząc do wniosku, że zarówno objętość zmian mierzona w czasie T2 jak i T1 jest tutaj czułym wskaźnikiem. Jednak czas T1 bardziej niż T2 pozwala na rozróżnienie postaci nawracająco-zwalniającej od wtórnie postępującej. Wang i wsp. [7] dopatrywali się przyczyny różnicy w znaczeniu objętości mierzonej w czasie T2 podnoszonej przez różnych autorów [8, 9, 10] w różnicy zastosowanych technik pomiarów, jakości obrazu, grubości warstw oraz pomijaniu w pomiarach bardzo drob-

nych ognisk. Stwierdzili, że 80% mierzonych przez nich ognisk ma większą objętość niż 80 mm², podczas gdy ogniska mniejsze niż 10 mm² stanowią mniej niż 20% wszystkich zmian. Jednak pomijanie drobnych ognisk u pacjentów z małą ilością ognisk może istotnie wpływać na stopień korelacji kliniczno-radiologicznej. Porównywali oni grupę 15 chorych z postacią wtórnie postępującą choroby i 13 z nawracająco-zwalniająca wykazując, że średnia wielkość ognisk jest znacząco mniejsza w grupie pacjentów z postacią wtórnie postępującą niż nawracająco-zwalniająca. Różnice pomiędzy poszczególnymi postaciami choroby widoczne są także w charakterze zmian. Nijeholt [5] w postaci pierwotnie postępującej stwierdza zmiany rozlane częściej niż w postaciach nawracająco-zwalniającej i wtórnie postępującej. Zmiany w pniu mózgu i rdzeniu kręgowym przeważały nad zmianami w półkulach mózgu. W naszym materiale pięciokrotnie częściej stwierdzamy postać nawracająco-zwalniająca w grupie chorych z ogniskami rozсіяnymi i prawie jednakową liczbę chorych z obiema postaciami w grupie z ogniskami rozlanymi. W postaci wtórnie postępującej opisywane są większe ogniska hipointensywne w czasie T1 w mózgu niż w postaciach pierwotnie postępującej i nawracająco-zwalniającej, a także większy stopień poszerzenia układu komorowego i atrofie rdzenia kręgowego [5]. Natomiast w postaci nawracająco-zwalniającej obserwuje się więcej zmian pojedynczych niż rozlanych. Fillipi [11] w pracy na małym materiale wykazuje, że pacjenci z postacią wtórnie postępującą mieli większą (choć nie znacząco statystycznie) całkowitą i nadnamiotową objętość ognisk niż pacjenci z postacią nawracająco-zwalniająca. Natomiast Wang [7] w grupie 28 pacjentów ocenił całkowitą objętość ognisk na podobną zarówno w postaci wtórnie postępującej jak i nawracająco-zwalniającej. W naszym materiale objętość ognisk w grupie pacjentów z postacią postępującą jest prawie czterokrotnie wyższa niż u pacjentów z postacią nawracająco-zwalniająca.

Typowy początek choroby, tzn. rozpoczynający się od najczęstszych objawów SM, występuje wg Cendrowskiego [12] u 90–95% chorych. Początek choroby większości naszych chorych możemy uznać za typowy. W tej grupie znaleźli się pacjenci z postacią nawracająco-zwalniająca i większość z postacią postępującą. W tej ostatniej znalazło się natomiast kilku chorych z rozlanymi zmianami o dużej objętości w badaniu MR, u których jako pierwsze pojawiły się objawy psychiczne wyprzedzające o kilka miesięcy lub nawet o 2 lata wystąpienie objawów neurologicznych. Nietypowy początek choroby stał się u jednego pacjenta powodem kilkukrotnej hospitalizacji w oddziałach psychiatrycznych. Stwardnienie rozсіяne może rozpoczynać się w sposób niecharakterystyczny. Cendrowski wymienia tu zespół: rzekomoreumatyczny, rzekomonerwicowy, rzekomogrypowy, rzekomomeningoencefalityczny, psychoorganiczny i rzekomoguzowy. Pierwsze objawy, które stwierdzono u naszych chorych należy zakwalifi-

kować do rzadko występującego zespołu psychoorganicznego, charakteryzującego się: obniżeniem pamięci, zawężeniem zainteresowań, drażliwością i chwiejnością afektywną. Częstość zaburzeń psychicznych w okresie początkowym choroby nie jest wysoka. Cendrowski występowanie ciężkiego otępienia ocenia na 1,6%, a lżejszych zaburzeń psychoorganicznych na 6%. Częściej spotykamy się we wczesnym okresie choroby z depresją, lękiem i objawami hipochondrycznymi. W zaawansowanym okresie choroby zmiany psychiczne są częstsze i sięgają 53%. Za podłoże zespołu psychoorganicznego w SM przyjmowano zarówno plaki korowo-podkorowe, zwłaszcza płatów czołowych i spoidła wielkiego, jak i zanik korowy i korowo-podkorowy. Występowanie tych zmian i ich lokalizacja potwierdza się w naszym materiale. Jednakże zmiany o podobnym charakterze stwierdzamy u pozostałych chorych o typowym początku choroby.

Oceniając powyższe dane wydaje się, że obraz MR zależy od wielu czynników klinicznych, przede wszystkim od czasu trwania choroby i jej postaci klinicznej.

WNIOSKI

1. Objętość ognisk koreluje dodatnio z czasem trwania choroby.
2. Skala EDSS koreluje z objętością ognisk.
3. Pacjenci z ogniskami zlewającymi się mieli niższy stopień sprawności niż chorzy z ogniskami rozсіяnymi.
4. Większa objętość ognisk występuje u pacjentów z postacią postępującą choroby, natomiast mniejsza objętość ognisk u pacjentów z postacią nawracająco-zwalniająca.
5. U niektórych chorych z postacią pierwotnie postępującą wystąpiły trudności diagnostyczne ze względu na nietypowy początek choroby manifestujący się zaburzeniami psychicznymi.

PIŚMIENNICTWO

1. Mossakowski M, Dymecki J, Wender M. Podstawy neuropatologii. Warszawa: PZWL; 1981.
2. Walecki J. Neuroradiologia. Warszawa: Upowszechnianie nauki – oświata „UN-O”; 2000.
3. Dymecki J, Kulczycki J. Neuropatologia kliniczna. Warszawa: IPiN; 1997.
4. O’Riordan JI, Gawne Cain M, Coles A, Wang L, Compston D, Tofts P, Miller DH. T1 hypointense lesion load in secondary progressive multiple sclerosis: a comparison of pre versus post contrast loads and of manual versus semi automated threshold techniques for lesion segmentation. *Mult Scler* 1998; 4 (5): 408.
5. Nijeholt GJ, van Walderveen MA, Castelijns JA, van Waesberghe JH, Polman C. Brain and spinal cord abnormalities in multiple sclerosis. Correlation between MRI

- parameters, clinical subtypes and symptoms. *Brain* 1998; 121 (4): 687–97.
6. Giugni E, Pozzilli C, Bastianello S, Gasperini C, Paolillo A. MRI measures and their relations with clinical disability in relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 1997; 3 (4): 221–5.
 7. Wang L, Lai HM, Thompson AJ, Miller DH. Survey of the distribution of lesion size in multiple sclerosis: implication for the measurement of total lesion load. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63: 452–5.
 8. Clarke LP, Velthuisen RP, Camacho MA. MRI segmentation: methods and applications. *Magn Reson Imaging* 1995; 13: 343–68.
 9. Fillipi M, Horsfield MA, Tofts PS. Quantitative assessment of MRI lesion load in monitoring the evolution of multiple sclerosis. *Brain* 1995; 118: 1601–12.
 10. Grimaud JP, Lai M, Plummer D. Quantification of MRI lesion load in multiple sclerosis: a comparison of three computer-assisted techniques. *Magn Reson Imaging* 1996; 14: 495–505.
 11. Fillipi M, Barker GJ, Horsfield MA, Sacares PR, MacManus DG, Thompson AJ. Benign and secondary progressive multiple sclerosis: a preliminary quantitative MRI study. *J Neurol* 1994; 241 (4): 246–51.
 12. Cendrowski W. *Choroby demielinizacyjne*. Warszawa: PZWL; 1986.

Adres: Dr Renata Poniatowska, Zakład Neuroradiologii Instytutu Psychiatrii i Neurologii, ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa, e-mail: poniatow@ipin.edu.pl