



## Udział cytokin w chorobach infekcyjnych układu nerwowego

*The role of cytokines in infectious diseases of the nervous system*

URSZULA FISZER

Z Kliniki Neurologii i Epileptologii  
Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

**STRESZCZENIE.** Cytokiny są wytwarzane przez komórki układu immunologicznego, hormonalnego i nerwowego. Są to peptydy i białka wpływające na funkcje i wzajemne oddziaływanie komórek. Ich rola w ośrodkowym układzie nerwowym (o.u.n.) jest złożona. Nie tylko kontrolują proliferację i różnicowanie komórek, ale biorą udział w reakcjach zapalnych (stając się również czynnikiem patogenetycznym) oraz w procesach reparacyjnych. Omówiono rolę cytokin różnych rodzajów w powstawaniu reakcji zapalnej w tkance nerwowej, w aktywowaniu immunologicznym komórek glejowych i określaniu przebiegu choroby zapalnej. Podano przykłady decydującego udziału cytokin w niektórych chorobach zapalnych.

**SUMMARY.** Cytokines are produced by the immunological, hormonal and nervous system cells. They consist of peptides and proteins affecting cell functions and their mutual interactions. The role of cytokines in the central nervous system (c.n.s.) is complex. They not only control proliferation and differentiation of cells, but also participate in inflammatory reactions (becoming also a pathogenic factor), and in reparatory processes. The role of various types of cytokines is discussed as regards the occurrence of inflammatory reaction in the nervous tissue, immunological activation of glial cells, and determining the course of inflammatory diseases. Examples of the crucial role of cytokines in some inflammatory diseases are given.

**Słowa kluczowe:** cytokiny / choroby zakaźne o.u.n.

**Key words:** cytokines / infectious diseases of the c.n.s.

W przeszłości uważano mózg za organ immunologicznie „uprzywilejowany”. Obecnie wiadomo, że reakcje immunologiczne w mózgu posiadają taki sam charakter, jak w innych organach, a „uprzywilejowanie” mózgu polega jedynie na aktywnej regulacji procesów odpornościowych (immunoregulacji hamującej procesy zapalne i odpornościowe) w szczególnym środowisku mózgu, utrzymywanym przez selektywną barierę krew–mózg.

Pierwsze badania dotyczące odpowiedzi immunologicznej o.u.n. przeprowadzono w chorobach zapalnych. W 1962 r. Silverstein wykrył komórki plazmatyczne w przestrzeni Virchowa-Robina we wrodzonej toksoplazmozie i kile, a w 1979 r. Prineas opisał „tkankę limfatyczną” w stwardnieniu rozsia-

nym. Fontana w 1981 r. stwierdził, że astrocyty po stymulacji interferonem- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) wykazują ekspresję antygenów zgodności tkankowej (MHC), wytwarzają cytokiny oraz mają zdolność prezentacji antygeny. Podobne wyniki uzyskali inni badacze używając w doświadczeniach komórek śródbłonna naczyńowego układu nerwowego oraz komórek Schwanna. W 1988 r. Lassmann oraz Hickey stwierdzili, że makrofagi okołonaczyniowe są miejscem prezentacji antygeny w o.u.n. *in vivo*. Nawet w warunkach fizjologicznych istnieje połączenie pomiędzy mózgiem a układem odpornościowym (drogą kanałów limfatycznych i drogą krwi). W procesach zapalnych w mózgu *in situ* występują komórki prezentujące antygeny, komórki

immunologicznie kompetentne oraz są wytwarzane cytokiny [4, 20].

Cytokiny pełnią ważną rolę w chorobach infekcyjnych układu nerwowego. Są to peptydy i białka wpływające na funkcje komórek i warunkujące ich wzajemne oddziaływanie. Wytwarzane są głównie przez komórki układu odpornościowego: limfokiny przez aktywowane limfocyty, natomiast monokiny przez makrofagi. Do cytokin zalicza się: interferony, interleukiny, czynniki martwicy nowotworów, krwiotwórcze czynniki wzrostu, transformujące czynniki wzrostu i czynniki chemotaktyczne [15]. Cytokiny są wytwarzane przez komórki układu immunologicznego, hormonalnego i nerwowego. Działają one na komórki organizmu poprzez specyficzne receptory, wpływają także na wytwarzanie i działanie innych cytokin. Komórki produkują różne cytokiny, regulują odpowiedź immunologiczną i zapalną poprzez działanie miejscowe lub układowe, a ich ekspresja jest przejściowa. Obecnie uważa się, że układ immunologiczny i mózg mówią wspólnymi językami biochemicznymi. Cytokiny, hormony neuropeptydowe i neuroprzekazniki działają w obrębie trzech układów: immunologicznego, hormonalnego oraz nerwowego.

Rola cytokin w o.u.n. jest złożona. Kontrolują one proliferację i różnicowanie komórek, regulują odpowiedź zapalną i gorączkę, mają wpływ na sen i łaknienie. Ponadto wpływają na komórki cytotosyczne i fagocytarne, biorą udział w reparacji uszkodzeń i modelowaniu tkanki oraz oddziałują na oś podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczową, zwłaszcza interleukina 1 (IL-1) [22].

Cytokiny mają znaczenie patogenetyczne. Dotychczas najlepiej poznano ich rolę w powstawaniu chorób o podłożu zapalnym. W trakcie rozwoju choroby zapalnej o.u.n. występuje kilka etapów:

- uszkodzenie bariery krew-płyn mózgowo-rdzeniowy
- nacieczenie komórek zapalnych (makrofagi, komórki T /CD4<sup>+</sup>/oraz komórki B)
- synteza immunoglobulin

- reakcje komórek glejowych (astrogliaza, uszkodzenie oligodendrocytów, demielinizacja, aktywacja mikrogleju)

W procesach tych istotna jest ekspresja cytokin, cząsteczek przylegania oraz antygenów MHC klasy II.

Ekspresja interleukin oraz cząsteczek przylegania jest niezmiernie ważna dla krążenia leukocytów. W procesie tym wyróżnia się cztery etapy. W pierwszym etapie (na zjawisko „toczenie się” leukocytów w naczyniu) wpływ mają selektywne, a w drugim etapie (w procesie aktywacji leukocytów) bierze udział głównie interleukina 8 oraz czynnik aktywujący płytki. W następnym etapie zachodzi zjawisko silnego przylegania, w którym biorą udział integralne i cząsteczki adhezji międzykomórkowej. Czwarty etap obejmuje diapedezę i migrację komórek do przestrzeni okołonaczyniowej. Duże znaczenie dla przenikania leukocytów do mózgu mają układy cząsteczek adhezyjnych: LFA-1 (*Lymphocyte Function-Associated Antigen-1*) i ICAM-1 (*Intercellular Adhesion Molecule-1*) oraz VLA-4 (*Very Late Activation Protein-4*) i VCAM-1 (*Vascular Cell Adhesion Molecule-1*) [7].

Komórki T dojrzewiając różnicują się w kierunku komórek CD4<sup>+</sup>Th1, wytwarzających cytokiny prozapalne: IFN- $\gamma$ , interleukinę-2 (IL-2), czynnik nekrotyczny guza  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) oraz CD4<sup>+</sup>Th2, wytwarzających cytokiny przeciwzapalne: czynnik transformujący komórki  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), interleukinę 4 (IL-4), interleukinę 10 (IL-10). Zjawisko immunoregulacji hamującej procesy zapalne i odpornościowe w o.u.n. związane jest ze zdolnością do zwiększonej odpowiedzi komórek typu CD4<sup>+</sup>Th2 [13, 17]. Innym mechanizmem powodującym immunosupresję w o.u.n. może być opisana przez Neumana i wsp. [10] zdolność obniżania ekspresji antygenów MHC klasy I przez neurony czynne elektrycznie.

W reakcjach zapalnych w o.u.n. biorą udział komórki gleju, które po aktywacji nabywają cech komórek immunologicznie czynnych. Czynnikiem aktywującym mogą być: mitogeny, np. lipopolisacharyd (LPS),

białka wirusów oraz cytokiny. Ważną rolę pełnią makrofagi, które wytwarzają IL-1, TNF- $\alpha$ , interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ), interferon- $\beta$  (IFN- $\beta$ ), chemokiny, a ponadto reaktywne związki tlenu i enzymy proteolityczne. Komórki gleju pełnią funkcję „konia trojańskiego” przy zakażeniach (np. wirusem HIV), gdyż ułatwiają przenoszenie różnych patogenów do splotów naczyniowych mózgu [21]. Komórki mikrogleju i astrocyty wykazują ekspresję antygenów MHC klasy I i II oraz cząsteczek przylegania, biorą udział w procesie prezentacji antygeny i wytwarzaniu cytokin. Komórki te wykazują ekspresję cząsteczek kostymulatora (B7-1). Astrocyty ponadto wykazują ekspresję składników komplementu. Oligodendrocyty wy-

kazują ekspresję antygenów MHC klasy I i cząsteczek przylegania. Wytwarzają także cytokiny [4, 7]. Aktywne komórki gleju wytwarzają prozapalne cytokiny (IL-1, IL-6), TNF- $\alpha$ , wolne rodniki tlenowe i aminokwasy pobudzające, które powodują wtórne uszkodzenie tkanki, natomiast wydzielane przeciwzapalne cytokiny (TGF- $\beta$ , IL-4, IL-10) oraz NGF biorą udział w procesie reparacji tkanki. W tabl. 1 przedstawiono pochodzenie i działanie wybranych cytokin (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, TGF- $\beta$ ) w o.u.n. [wg 12].

Zakażenia układu nerwowego stanowią znaczący procent chorób neurologicznych. Mogą być wywołane przez najrozmaitsze czynniki, a więc bakterie, wirusy, pasożyty (pierwotniaki i robaki) oraz grzyby.

Tablica 1. Pochodzenie oraz działanie wybranych cytokin w o.u.n. [wg 12]

<p>Cytokina: Wytwarzana przez: Działanie cytokiny:</p>	<p>TNF-<math>\alpha</math> (czynnik nekrotyczny guza <math>\alpha</math>) makrofagi, mikroglej, astroglej, komórki T ekspresja cząsteczek przylegania wytwarzanie IL-1 i PGE<sub>2</sub> prolifерacja astrocytów wytwarzanie cytokin i NGF obumieranie oligodendrocytów</p>
<p>Cytokina: Wytwarzana przez: Działanie cytokiny:</p>	<p>IL-1 (interleukina 1) makrofagi, mikroglej, astroglej ekspresja cząsteczek przylegania wytwarzanie PGE<sub>2</sub> prolifерacja fibroblastów i astrocytów wytwarzanie cytokin i NGF</p>
<p>Cytokina: Wytwarzana przez: Działanie cytokiny:</p>	<p>IL-6 (interleukina 6) makrofagi, mikroglej, komórki T, astroglej różnicowanie komórek B wytwarzanie późnych cytokin prolifерacja astrocytów wytwarzanie NGF hamowanie syntezy TNF-<math>\alpha</math> prolifерacja oligodendrocytów</p>
<p>Cytokina: Wytwarzana przez: Działanie cytokiny:</p>	<p>TGF-<math>\beta</math> (czynnik transformujący wzrostu <math>\beta</math>) makrofagi, mikroglej, astroglej przyciąganie monocytów i astrocytów wytwarzanie późnych cytokin i NGF hamowanie syntezy TNF-<math>\alpha</math> zmniejszanie proliferacji oligodendrocytów stymulacja angiogenezy oraz hamowanie wytwarzania wolnych rodników</p>

Skróty: IL-1 – interleukina 1; PGE<sub>2</sub> – prostoglandyna E<sub>2</sub>, NGF – czynnik wzrostu nerwów

W przebiegu zakażeń dochodzi do zajęcia rozmaitych części układu nerwowego.

Najczęstszą formą zakażenia układu nerwowego jest *zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych*. Pomimo stosowania nowoczesnej antybiotykoterapii ok. 30% przypadków bakteryjnych zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu kończy się śmiertelnie. Przebieg choroby uzależniony jest od budowy komórki bakteryjnej i jej elementów składowych oraz mediatorów odpowiedzi zapalnej gospodarza. Wpływ na przebieg bakteryjnych zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu mają: TNF- $\alpha$ , Il-1, Il-6, Il-8, zapalna proteina makrofagowa 1 i 2 (MIP-1, MIP-2), składowe dopełniacza (C5a), jony wapniowe, aminokwasy pobudzające, reaktywne związki tlenowe oraz enzymy proteolityczne. TNF- $\alpha$  oraz Il-1 indukują aktywność fosfolipazy A2, powodując wytwarzanie prozapalnych substancji lipidowych. Następuje aktywacja dwóch szlaków: (1) szlaku glicerofosfocholiny (powstaje czynnik aktywujący płytki – PAF) oraz (2) szlaku kwasu arachidowego (powstają prostoglandyny, tromboksan i leukotrieny) [8]. Powyższe mediatory zapalenia powodują wzajemne oddziaływanie prowadzące do uszkodzenia o.u.n. (uszkadzają błony komórkowe, przełamują barierę krew–mózg, powodując obrzęk mózgu powikłany następnie przez niedokrwienie). Zauważono, że w bakteryjnym zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu poziom TNF- $\alpha$  w surowicy pacjenta koreluje z ciężkością przebiegu choroby. Il-10 hamuje wytwarzanie przez komórki układu immunologicznego wolnych rodników tlenowych oraz tlenku azotu, które zabijają organizmy wewnątrzkomórkowe, w rezultacie zmniejszając neurologiczne następstwa choroby.

W wirusowych zapaleniach opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu stwierdza się zwiększone wytwarzanie IFN- $\gamma$ . Interferony indukują w komórce różnorodne mechanizmy przeciwwirusowe. Czynniki indukowane przez interferony mogą hamować tempo zakażenia komórki przez wirusy, a także inter-

ferują z replikacją wirusów na poziomie transkrypcji i translacji oraz utrudniają tworzenie się wirionów. Przeciwwirusowe działanie interferonów zależy także częściowo od ich wpływu na układ immunologiczny. Wzmagają one np. aktywność komórek cytotoksycznych zdolnych do zabicia własnych komórek zakażonych przez wirusy, a także wzmagają cytotoksyczną i fagocytarną aktywność makrofagów. U chorych z wirusowym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu nie stwierdza się wytwarzania Il-10, hamującej wytwarzanie przez makrofagi reaktywnych związków tlenowych i tlenku azotu. Wytwarzanie tlenku azotu, który działa przeciwwirusowo, jest bardzo korzystne dla przebiegu choroby [15, 16].

W przebiegu zespołu nabytego niedoboru odporności (AIDS) często dochodzi do powikłań ze strony układu nerwowego. Najczęstszym zespołem neurologicznym jest zespół otępienny związany z AIDS. Głównymi mediatorami zmian patologicznych w o.u.n. w tej chorobie są makrofagi. Po przekroczeniu bariery krew–mózg zakażają one komórki mikrogleju, które też mają antygen CD4. W mózgu chorych z zespołem otępiennym związanym z AIDS stwierdzono wyższy poziom Il-1, Il-6, TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ , IFN- $\gamma$  oraz silniejszą ekspresję antygenów MHC klasy II w porównaniu do osób zdrowych. W wyniku działania cytokin dochodzi do zwiększonej przepuszczalności bariery krew–mózg oraz do demielinizacji neuronów [19].

Szczególne znaczenie, nie do końca jeszcze poznane, mają cytokiny w *patologii infekcji pasożytniczej*. Zauważono, że w malarii mózkowej wywoływanej przez *Plasmodium falciparum*, która jest odpowiedzialna za około 80% zgonów chorych z malarią, wysoki poziom TNF- $\alpha$  w surowicy pacjenta koreluje z ciężkością przebiegu choroby, a przeciwciała przeciwko TNF- $\alpha$  łagodzą jej przebieg. Blokowanie mikrokrążenia w mózgu przez zarażone krwinki jest głównym czynnikiem patogennym w tej chorobie. Trwają badania nad znaczeniem cytokin (głównie TNF- $\alpha$ ) oraz cząsteczek adhezyj-

nych wpływających na przyleganie zainfekowanych krwinek czerwonych do komórek śródbłonna naczyń w mózgu. Odkryto, że istnieje związek pomiędzy budową promotora dla genu TNF- $\alpha$  u ludzi, a zapadalnością na malarię mózgową [6, 18].

W przebiegu infekcji *Trypanosoma brucei brucei*, powodującej śpiączkę afrykańską, pasożyt produkuje czynnik stymulujący komórki CD8 do produkcji IFN- $\gamma$  (pobudzającego wzrost pasożyta) oraz TGF- $\beta$ , który ma działanie immunosupresyjne. Chorzy giną z powodu innych infekcji [1].

Badania immunogenetyczne doprowadziły do określenia wpływu genów modulujących odpowiedź immunologiczną na różne patogeny [11]. Wyniki tych badań przedstawiono w tabl. 2. Tak więc cechy danego organizmu

decydują o odpowiedzi immunologicznej, m.in. o produkcji cytokin, które wpływają na przebieg choroby zapalnej w o.u.n..

Zauważono, że w chorobach zapalnych o.u.n. pogorszenie stanu klinicznego związane jest ze wzrostem poziomu następujących cytokin: Il-1, Il-2, IFN- $\gamma$ , Il-6, TNF- $\alpha$  i chemokiny, natomiast w okresie zdrowienia stwierdza się wzrost następujących cytokin: IFN- $\beta$ , Il-4, Il-10 i TGF- $\beta$  [4, 12, 22].

Poznanie cech biologicznych cytokin oraz możliwość ich wytwarzania przy pomocy technik genetyki molekularnej spowodowało zainteresowanie ich przydatnością w leczeniu niektórych chorób, także infekcyjnych. Istnieją różne teoretyczne możliwości regulacji działania cytokin: uwalnianie cytokin (na poziomie transkrypcji DNA, translacji

Tablica 2. Przykłady genów modulujących różne rodzaje odpowiedzi immunologicznej na wybrane patogeny (1) [wg 11]

Gen	Chromosom	Funkcja	Patogen
geny modulujące ekspresję antygenów zgodności tkankowej – MHC			
MHC klasy II	6	prezentacja antygenów komórkom T CD4 <sup>+</sup>	<i>Plasmodium</i> <i>Mycobacterium leprae</i>
MHC klasy I	6	prezentacja antygenów komórkom T CD8 <sup>+</sup>	<i>Toxoplasma gondii</i> <i>Plasmodium</i>
MHC klasy I-b	6	prezentacja antygenów komórkom T CD8 <sup>+</sup>	<i>Listeria monocytogenes</i>
geny modulujące budowę receptorów komórek T			
V $\beta$ 5	7	odpowiedź na superantygen	<i>Toxoplasma gondii</i>
V $\beta$ 6	7	odpowiedź na superantygen	<i>Polyoma virus</i>
V $\beta$ 8	7	odpowiedź na superantygen	<i>Staphylococcus</i> <i>Toxoplasma gondii</i>
V1 ( $\gamma/\delta$ )	7	odpowiedź na superantygen	<i>Mycobacteria</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
geny modulujące wytwarzanie cytokin			
czynnika nekrotycznego guza $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )	6	cytokina	<i>Toxoplasma gondii</i> <i>Plasmodium</i>
interleukiny 4 (Il-4)	5	cytokina	<i>Leishmania</i> <i>Mycobacterium leprae</i>
interferonu $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )	12	cytokina	<i>Leishmania</i> <i>Mycobacteria</i> <i>Toxoplasma gondii</i>

RNA lub wydzielania), a także zmniejszenie lub zwiększenie ekspresji receptorów dla cytokin na komórkach docelowych. Znaczenie lecznicze może mieć hamowanie działania cytokin, które biorą udział w patogenezie choroby. Badania doświadczalne wskazują, że neutralizacja niektórych z nich (II-1, II-6, TNF $\alpha$ ) w chorobach związanych z zapaleniem łagodzi ich przebieg. Efekt ten można uzyskać za pomocą specyficznych przeciwciał reagujących z cytokiną lub jej receptorem, albo za pomocą antagonistów receptorów, uzyskanych dzięki biologii molekularnej [2, 5, 15]. Badania te są na etapie badań klinicznych. Prowadzone są także próby leczenia lepromatycznej postaci trądu przy użyciu IFN- $\gamma$  [9], a także stosuje się z dobrym efektem leczenie postaci trzewnej leiszmaniozy przy użyciu tej cytokiny [3].

Dokładne poznanie roli cytokin w chorobach infekcyjnych układu nerwowego ma duże znaczenie, gdyż może wpłynąć to na poprawę skuteczności leczenia tych chorób [5, 14].

## PIŚMIENNICTWO

- Bakhiet A-M.O.: Interaction between Trypanosom brucei brucei, CD8+ T cells and interferon . Karolinska Institute, Sztokholm 1993.
- Bloom B., Zinkernagel R.: Immunity to infection. *Curr. Opin. Immunology* 1996, 8, 465-466.
- Badero R., Falcoff E., Badero F.S., Carvalho E.M. i wsp.: Treatment of visceral leishmaniasis with pentavalent antimony and interferon gamma. *N. Engl. J. Med.* 1990, 322, 16-21.
- Xiao B-G., Link H.: Immune regulation within the central nervous system. *J. Neurol. Sci.* 1998, 157, 1-12.
- Dalakas M.C.: Basic aspects of neuroimmunology as they relate to immunotherapeutic targets; present and future prospects. *Ann. Neurol.* 1995, 37, suppl. 1, S2-S13.
- Fujioka H., Aikawa M.: The molecular basis of pathogenesis of cerebral malaria. *Microbiol. Pathogenesis* 1996, 20, 63-72.
- Hart M.N., Fabry Z.: CNS antigen presentation. *TINS* 1995, 18, 475-481.
- Kępa L.: Współczesne poglądy na patofizjologię zapaleń opon i mózgu – nowe możliwości terapeutyczne? *Polski Mercuriusz Lekarski* 1997, 3, 18, 291-294.
- Nathan C.F.: Treatment of lepromatous with recombinant interferon-gamma. W: Jaffe H.S., Bueallo L.R., Sherwin S.A. (red.): Marcell Dekker Inc., New York 1992, 227-250.
- Neuman H., Cavalie A., Jenne D.E., Wekerle H.: Induction of MHC class I genes in neurons. *Science* 1995, 269, 549-551.
- McLeod R., Buschman E., Arbuckle D, Skamene E.: Immunogenetics in the analysis of resistance to intracellular pathogens. *Curr. Opin. Immunol.* 1995, 7, 539-552.
- Morganti-Kossmann M.C., Kossmann T.: The immunology of brain injury. W: Rothwell N.J. (red.): Immune responses in the nervous system. BIOS Scientific Publishers, Oxford 1995, 159-187.
- Mosann T.R., Sad S.: The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. *Immunology Today* 1996, 17, 138-145.
- Robert L., Selmaj K.: TNF and related molecules: trends in neuroscience and clinical applications. *J. Neuroimmunol.* 1997, 72, 113-117.
- Robak T.: *Biologia i farmakologia cytokin.* PWN, Warszawa 1995.
- Smith G.L.: Virus proteins that bind cytokines, chemokines or interferons. *Curr. Opin. Immunol.* 1996, 8, 467-471.
- Sacca R., Cuff C.A., Ruddle N.H.: Mediators of inflammation. *Curr. Opin. Immunol.* 1997, 9, 851-857.
- Turner G.: Cerebral malaria. *Brain Pathology* 1997, 7, 569-582.
- Tyor W., Glass J.D., Griffin J.W., Becker P.S., McArthur J.C., Bezman L., Griffin D.E.: Cytokine expression in the brain during the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann. Neurol.* 1992, 31, 349-360.
- Waksman B.H.: History of neuroimmunology. W: Antel I.P., Birnbaums G., Hartung H.P. (red.): *Neuroimmunology.* Blackwell Publications, Oxford 1997.
- Williams A.E., Blakemore W.F.: Monocyte-mediated entry of pathogens into the central nervous system. *Neuropath. Applied Neurobiol.* 1990, 16, 377-392.
- Woodroffe M.N.: Cytokine production in the central nervous system. *Neurology* 1995, 45, suppl. 6, S6-S10.

*Adres: Dr hab. Urszula Fiszer, Klinika Neurologii i Epileptologii, Szpital Wojewódzki, ul Czerniakowska 231, 00-416 Warszawa*