



Nowe spojrzenie na aspekty genetyczne i diagnostyczne dziedzicznej polineuropatii ruchowo-czuciowej typu I (HMSN t. I)

A new insight into genetic and diagnostic aspects of hereditary motor and sensory neuropathy type I (HMSN t. I)

KRZYSZTOF NADGRODKIEWICZ, GRZEGORZ BIAŁEK

Z Oddziału Neurologii Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Radomiu

STRESZCZENIE. Dziedziczna polineuropatia ruchowo-czuciowa typu I (HMSN t. I) jest chorobą dziedziczącą się w sposób autosomalny dominujący. Zlokalizowano dotychczas trzy loci genowe: na chromosomie 17, 1, 10. Istotną przyczyną HMSN są nieprawidłowości w obrębie białka 22 mieliny (PMP 22). Choroba o powolnym przebiegu klinicznym rozwija się w I – III dekadzie życia. Stwierdzenie w badaniu klinicznym zespołu polineuropatycznego, często z deformacją stóp, przewlekłego procesu odnerwienego w kk. górnych i dolnych, potwierdzonego badaniem EMG, a także charakterystyczne zmiany neuropatologiczne (pierwotne zwyrodnienie mieliny z odcinkowym pogrubieniem osłonek mielinowych) oraz analiza rodowodu z badaniem genetycznym nakazują myśleć o rozpoznaniu HMSN t. I. To natomiast zmusza do szybkiego włączenia postępowania rehabilitacyjnego.

SUMMARY. Hereditary motor and sensory neuropathy t. I (HMSN t. I) is a disease inherited in an autosomal dominant way. Three gene loci have been identified so far, in chromosomes 17, 1, and 10. A significant cause of the HMSN are abnormalities within the peripheral myelin protein 22 (PMP 22). The disease develops slowly in I – III decades of life. The polyneuropathic syndrome discovered in physical examination, frequently with such symptoms as feet deformity, EMG-confirmed chronic denervation process in the upper and lower limbs, and characteristic neuropathological changes (primary myelin degeneration with segmental myelin sheath thickening), as well as an analysis of pedigree and genetic material should lead to the diagnosis of HMSN t. I. The diagnosed HMSN requires that rehabilitation should be started immediately.

Słowa kluczowe: dziedziczna neuropatia ruchowo-czuciowa / diagnostyka elektromiograficzna / diagnostyka neuropatologiczna / badania genetyczne

Key words: hereditary motor and sensory neuropathy / EMG diagnostics / neuropathology diagnostics / genetic examination

Słownik skrótów:

HMSN – dziedziczna neuropatia ruchowo-czuciowa (*hereditary motor and sensory neuropathy*)

HNPP – dziedziczna neuropatia z ucisku (*hereditary neuropathy with liability to pressure palsies*)

PMP – białko otoczki mielinowej (*peripheral myelin protein*)

CMT – neuropatia Charcot-Marie-Tooth (*Charcot-Marie-Tooth neuropathy*)

EGR – czynnik wczesnej odpowiedzi wzrostowej (*early growth response element*)

CIDP – przewlekła demielinizacyjna zapalna poliradikuloneuropatia (*chronic immune demyelinating polyneuropathy*)

RFLP – analiza polimorfizmu długości fragmentów restrykcyjnych (*restriction fragments length polymorphism*)

STR – technika analizy polimorfizmu krótkich tandemowych powtórzeń (*short tandem repeats*)

Klasyfikacja dziedzicznych polineuropatii ruchowo-czuciowych zmienia się wraz z rozwojem nowych metod diagnostycznych: badań genetycznych, neurofizjologicznych, neuropatologicznych. Obecnie dziedziczna neuropatia ruchowo-czuciowa typu I (HMSN t. I) określana jest równorzędnie jako neuropatia Charcot-Marie-Tooth 1 (CMT 1) [6]. Dodatkowo wyróżniono formę neuropatii CMT 2, oraz określono podtypy CMT 1-A (najczęstsza), CMT 1-B, CMT 1-C oraz podtypy CMT- 2A, -2B, -2C [5]. W miarę rozwoju wiedzy o leżących u podstaw schorzenia zaburzeniach genetycznych, klasyfikacja ulegać będzie poszerzeniu.

W związku z rozwojem genetyki i wprowadzeniem nowych metod analizy genetycznej, np. analizy polimorfizmu długości fragmentów restrykcyjnych (*restriction fragments length polymorphism* – RFLP), czy technika analizy polimorfizmu krótkich tandemowych powtórzeń (*short tandem repeats* – STR) [12], poszerzyła się ostatnio istotnie wiedza na temat dziedzicznych neuropatii ruchowo-czuciowych. Można obecnie zidentyfikować w niektórych z nich swoiste zaburzenia genetyczne.

BADANIA GENETYCZNE

Interesujące jest, że najczęściej występująca forma HMSN t. I, oznaczana jako typ 1A, związana jest z duplikacją genu kodującego białko 22 otoczki mielinowej (*peripheral myelin protein 22* - PMP 22). Pozostaje niejasne dlaczego brak (delecja) jednej kopii genu powoduje dziedziczną neuropatię z ucisku (*hereditary neuropathy with liability to pressure palsies* – HNPP), natomiast duplikacja tego samego genu (istnienie trzech kopii) wywołuje HMSN t. IA, a więc bardziej równomiernie rozłożoną polineuropatię bez niedowładów mięśni w miejscach ucisku. Penetracja genu jest prawie całkowita, a ekspresja fenotypowa może być różna [2].

W przypadku neuropatii dziedzicznej ruchowo-czuciowej typu I (HMSN I), dziedziczącej się w sposób autosomalny dominują-

cy, zostały zidentyfikowane trzy *loci* genowe. Kolejno: na chromosomie 17 określone jako 17-p11.2-12 (dla podtypu 1A), na chromosomie 1-q21-q23 (dla podtypu 1B) oraz na chromosomie 10-q21.1-q22.1 (dla podtypu 1D) [3].

Geny te w sposób złożony odpowiedzialne są za wytwarzanie kolejno:

- białka 22 otoczki mielinowej nerwów obwodowych (PMP 22),
- białka zero otoczki mielinowej (*myelin protein zero* – MPZ) – gen P „0” został zmapowany na chromosomie 1-q22-23, stanowi on największy strukturalny komponent mieliny obwodowego układu nerwowego (ok. 50% ciężaru),
- elementu 2 wczesnej odpowiedzi (reakcji) wzrostowej (*early growth response element 2* – EGR 2).

Prawdopodobnie istnieje jeszcze czwarte *locus* (dla podtypu 1C). Takie przypuszczenie nasuwają badania DNA rodzin z HMSN t. I, w których nie określono *loci* ani dla podtypu 1A, ani 1B.

Dla HMSN t. II, również dziedziczącej się w sposób autosomalny dominujący, opisano cztery *loci* genowe, zlokalizowane odpowiednio na chromosomach: 1p35-p36 (podtyp 2A), 3q13-q22 (podtyp 2B), 7p14 (podtyp 2D) oraz 3p (HMSN-P) [3].

Badania genetyczne wykazały istnienie określonych *loci* genowych u pacjentów z poszczególnymi podtypami HMSN poddanych klinicznemu badaniu neurologicznemu, badaniom elektrofizjologicznym i badaniom histopatologicznym. U badanych oceniano próbki uzyskane poprzez biopsję nerwu łydkowego. U wszystkich tych pacjentów obraz kliniczny choroby był bardzo łagodny, bądź wręcz bezobjawowy [4]. Zatem istnienie choroby związane jest z nieprawidłowościami m.in. w obrębie białka 22 mieliny

(PMP 22). Jest ono jedynie niewielką częścią składową białek mieliny, nie stanowiącą prawdopodobnie elementu strukturalnego.

Mielina, produkt komórki Schwanna, owinięta jest kilkakrotnie wokół włókna aksonu na kształt taśmy. PMP 22 może być białkiem adhezyjnym umożliwiającym przyleganie warstw mieliny. Może pełnić także rolę łącznika między jej pierwszą warstwą a aksonem [2].

Dodatni wynik badania genetycznego w kierunku dziedzicznej neuropatii ruchowo-czuciowej jest miarodajny, ponieważ nie stwierdza się praktycznie wyników fałszywie dodatnich. Z chwilą wprowadzenia badań genetycznych do diagnostyki tych schorzeń rozpoznawalność HMSN znacznie wzrosła. Można wspomnieć, że stwierdzenie u pacjenta schorzenia autosomalnie dominującego nie występującego u jego rodziców nasuwa wątpliwości dotyczące ojcostwa. Niektóre badania epidemiologiczne wykazały, że w 5-10% przypadków (w zależności od źródeł) nominalny ojciec nie jest ojcem genetycznym [2].

Ponieważ badania genetyczne stały się dosyć powszechne na świecie, można usłyszeć o coraz to nowszych odkryciach dotyczących aspektów genetycznych HMSN.

Lenssen i wsp. z Instytutu Neurologii Szpitala Uniwersyteckiego w Nijmegen w Holandii opisali przypadek sześciu rodzin z HNPP, u których nie stwierdzono delecji fragmentu chromosomu 17-p11.2-12. Okazało się, że chociaż fenotypowo przypominają one HNPP, to dodatkowo posiadają cechy neuropatii naśladującej zmiany, jakie obserwujemy w HMSN t. I. Wyjaśniając obecność zmienionego fenotypu w tej grupie badanych, tłumaczono to translokacją (przesunięciem) zmutowanego genu odpowiedzialnego za wytwarzanie PMP 22. Nastęstwem było powstanie polipeptydu odpowiedzialnego za prawidłową funkcję komórek Schwanna, jak też za strukturę osłonki mielinowej i funkcje obronne. Bezpośrednią przyczyną zaburzenia struktury tego poli-

peptydu jest brak naturalnego białka cytoplazmatycznego, tzw. c-końcowego, kodowanego przez wymienione geny [13].

Opisano również przykład CMT t. I (neuropatii demielinizacyjnej), gdzie określono istnienie co najmniej trzech genów na chromosomie X, z których najczęściej opisywany jest tzw. Cx32, zlokalizowany na chromosomie Xq13.1. Jest to gen o strukturze dosyć skomplikowanej. Koduje on tzw. koneksynę 32 - białko łączące zbudowane z 283 aminokwasów. Jednostkę chorobową określono jako CMTX1. Wykazano, że dochodzi w tym przypadku do mutacji regionu 5' - nie kodującego, specyficznego dla rozwoju obwodowego układu nerwowego, genu Cx32. W wyniku tego brak jest specyficznego mRNA odpowiedzialnego za ekspresję genu kodującego koneksynę 32, a w rezultacie zaburzenie struktury PMP 22 [9].

SYMPTOMATOLOGIA

Ze względu na powolny postęp HMSN t. I, członkowie rodzin pacjentów mogą nie wiedzieć, że są chorzy. Stopień neuropatii może być różny w poszczególnych przypadkach, od znacznego nasilenia objawów do przebiegu prawie niemego klinicznie. Przy diagnozowaniu pacjentów z neuropatiami niejasnego pochodzenia rozważenie neuropatii dziedzicznych ma znaczenie zasadnicze.

Rozpoznanie *subklinicznego przebiegu* opiera się na starannym wywiadzie dotyczącym członków rodziny - wstępnych, jak również zstępnych w linii prostej oraz rodzeństwa w zakresie co najmniej trzech pokoleń. Wynika też z badania przedmiotowe- go i badań neurofizjologicznych.

Badania rodzin, u których za pomocą testów genetycznych stwierdzono występowanie HMSN t. I wykazały, że w dużym odsetku przypadków choroba ma przebieg bezobjawowy. W badaniu przedmiotowym stwierdza się niekiedy jedynie obecność objawów nie wpływających ujemnie na jakość

życia pacjentów. Jednak w badaniach elektrofizjologicznych zaburzenia widoczne są niemal u wszystkich osób z wadliwym genem. Niekiedy można stwierdzić jedynie tzw. stopę wydrążoną z tendencją do ustawienia końsko-szpotawego, „nogi bocianie”, młotkowate palce stóp, czy szponiasto zniekształconą rękę, zaniki odsiebnych mięśni przedramienia i małych mięśni ręki [14]. *Pierwsze objawy choroby* występują najczęściej w I, II lub III dekadzie życia. Choroba rozwija się w sposób powolnie postępujący. Wiele osób nawet z bardziej nasilonymi objawami nie szuka pomocy medycznej, lekceważąc je. Dlatego tak istotny jest dobrze, starannie zebrany wywiad, dotyczący również członków rodziny. Konieczne jest także przeprowadzenie badania przedmiotowego i ew. badań dodatkowych u członków rodzin pacjentów z rozpoznaną HMSN t. I.

Obraz kliniczny cechuje się zanikami mięśni dystalnych kończyn dolnych, deformacją stóp. Jak już wcześniej wspomniano – wysoki łuk stopy może stanowić jedyny objaw kliniczny dziedzicznej neuropatii. Występują trudności w chodzeniu, zaburzenia czucia o typie polineuropatycznym, zgrubienie i obrzęk pni nerwów obwodowych, zaniki mięśni dystalnych kończyn górnych, osłabienie dużych grup mięśniowych, zniesienie odruchów okostnowych i ścięgniowych zarówno w kończynach górnych jak i dolnych. Chód jest zazwyczaj utrudniony, tzw. „stepujący” (zwany też kogucim), może być wręcz niemożliwy.

Objawy HMSN t. I mogą dotyczyć również nerwów czaszkowych. Znane są w piśmiennictwie opisy pacjentów z neuropatią słuchową w przebiegu tej choroby. Prowadzi to w powolny sposób do upośledzenia słuchu poprzez podwyższenie progów słyszalności, szczególnie dla tonów wysokich [1]. Neuropatia może dotyczyć również n. twarzowego. Wykonana neurografia n. VII ujawnia zwolnienie przewodzenia zarówno w części wewnątrz- jak i zewnątrzczaszkowej

nerwu twarzowego. Prowadzi to w konsekwencji do porażenia mięśni twarzy [10].

BADANIA NEUROFIZJOLOGICZNE

Badania neurofizjologiczne są pomocne w rozpoznaniu schorzenia, jakim jest HMSN, jak też w późniejszym etapie w ocenie postępu choroby. Pod względem przewodnictwa nerwowego neuropatie dziedziczne możemy podzielić na dwie główne grupy:

- *demielinizacyjne* – związane ze zwolnieniem przewodzenia impulsu nerwowego,
- *aksonalne* – związane z uszkodzeniem aksonu przy prawidłowej prędkości przewodzenia nerwowego, co powoduje znaczne zmniejszenie amplitudy odpowiedzi wywołanej.

HMSN t. I należy do pierwszej z tych grup. Jak zatem widzimy, bardzo istotne znaczenie w tej sytuacji ma badanie EMG oraz badanie szybkości przewodnictwa w nerwach obwodowych, co pozwala na różnicowanie polineuropatii aksonalnych i demielinizacyjnych. W EMG igłowej u pacjenta z HMSN t. I należy spodziewać się umiarkowanego, przewlekłego procesu odnerwienia obustronnie w obrębie kończyn górnych i dolnych. W zapisie spoczynkowym często obecne są fibrylacje, dodatnie potencjały odnerwienia, a niekiedy fascykulacje. W badaniu przewodnictwa nerwowego stwierdzamy nieprawidłową odpowiedź czuciową i ruchową wcześniej w kończynach dolnych [7]. Stwierdza się zubożenie zapisu wysiłkowego. Odpowiedź ruchowa mięśni unerwianych przez zajęte nerwy jest zazwyczaj znacznie osłabiona, z długimi okresami latencji końcowej i zwolnieniem prędkości przewodzenia. Odpowiedź czuciowa może nie występować w ogóle.

W różnicowaniu u pacjenta z rozpoznany przewlekłym zwolnieniem przewodnictwa nerwowego należy uwzględnić zarówno

neuropatii nabyte, przede wszystkim przewlekłą demielinizacyjną zapalną poliradikuloneuropatię (*chronic immune demyelinating polyneuropathy* - CIDP), jak i dziedziczne. Jakkolwiek zmiany strukturalne w neuropatiach dziedzicznych obecne są już od urodzenia, schorzenia te często ujawniają się dopiero w późniejszym okresie. Młody wiek pacjenta nie wyklucza CIDP, bo choć występuje ona częściej u dorosłych niż u dzieci, może pojawić się nawet już po trzecim roku życia. Prawidłowe wyniki badania płynu mózgowo-rdzeniowego świadczą przeciwko rozpoznaniu CIDP, zaś na podstawie wywiadu wykluczyć można neuropatię objawową związaną z cukrzycą, działaniem toksyn, bądź leków [15].

W badaniach klinicznych i elektrofizjologicznych u dzieci z HMSN typu I i II oraz członków ich rodzin stwierdzono, że badanie czasu przewodzenia w nerwach zaopatrujących mięśnie ksobne (n. twarzowy, pachowy, mięśniowo-skórny) jest bardzo ważne, niekiedy decydujące w różnicowaniu między HMSN t. I a t. II, szczególnie w rodzinach, w których wartości przewodzenia są graniczne. Wynika to z faktu, że u chorych z HMSN t. I stwierdzono znaczne zwolnienie szybkości przewodzenia zarówno w nerwach zaopatrujących mięśnie odsiebne (n. pośrodkowy, strzałkowy), jak i ksobne (patrz jak wyżej). U chorych z HMSN t. II zwolnienie niewielkiego stopnia dotyczyło jedynie nerwów zaopatrujących mięśnie odsiebne, zwłaszcza kończyn dolnych [7].

BADANIA NEUROPATHOLOGICZNE

Jak wiemy już, HMSN t. I należy do tzw. schorzeń demielinizacyjnych. Dochodzi tu do tzw. demielinizacji odcinkowej nerwów obwodowych. Jest to pierwotne zwyrodnienie osłonki mielinowej, obejmujące fragment włókna nerwowego pomiędzy dwoma przewężeniami Ranviera, z zachowaniem ciągłości aksonu. Lemocyty (komórki Schwanna) dokonują remielinizacji uszko-

zonego odcinka. Powtarzające się procesy demielinizacji i następczej remielinizacji prowadzą do koncentrycznego przerostu wypustek lemocyty i odkładania się włókien kolagenu (neuropatia przerostowa). W HMSN t. I dochodzi do uszkodzenia przede wszystkim osłonki mielinowej aksonu. Zwiększona liczba cienkich warstw mielinowych przypomina pod mikroskopem w przekroju poprzecznym cebulę [8].

Obraz anatomopatologiczny HMSN t. II charakteryzuje się natomiast zmniejszeniem liczby włókien nerwowych. W HMSN zmiany neuropatyczne rozkładają się dosyć równomiernie na przebiegu nerwu. Odmienne jest w HNPP, gdzie dotyczą one przeważnie punktów ucisku i miejsc narażonych na działanie mechanicznych czynników z zewnątrz. W obrazie histologicznym nerwu stwierdza się odcinkowe pogrubienie osłonek mielinowych, tzw. „kielbaski”.

Opisane zmiany neuropatologiczne nie mają charakteru swoistego. Mogą występować też jednocześnie w innych typach neuropatii. Dlatego dla ustalenia rozpoznania ważna jest korelacja pomiędzy obrazem morfologicznym a czynnikiem patogennym.

Drac [4] opisuje ocenę nerwu łydkowego pobranego biopsyjnie od chorych w wieku 8 miesięcy, 7 lat i 16 lat. Dwa przypadki zaliczono do HMSN typu I. Podstawowe zmiany morfologiczne opisane w tych przypadkach, to: rozległa demielinizacja, w znacznie mniejszym stopniu remielinizacja włókien, nieprawidłowy układ niekiedy bardzo licznych pętli mieliny, cechy czynnego rozpadu mieliny. Wydaje się, że w tych przypadkach zmiany związane były zarówno z defektem komórki Schwanna, jak i aksonu [4].

ALGORYTM DIAGNOSTYCZNY

U chorych z podejrzeniem zespołu polineuropatycznego o domniemanym podłożu genetycznym należy przyjąć następujący algorytm postępowania [11]:

1. Wywiad uwzględniający rozwój ruchowy w niemowlęctwie, ustalenie stopnia osłabienia poszczególnych grup mięśniowych oraz ocenę członków rodziny.
2. Badanie przedmiotowe uwzględniające stan ogólny i neurologiczny pacjenta oraz członków rodziny.
3. Badanie dna oka.
4. Badania elektrofizjologiczne (EMG, badanie elektroneurograficzne, wywołane potencjały somatosensoryczne, potencjały słuchowe wywołane z pnia mózgu) pacjenta oraz członków rodziny.
5. Badanie ogólne płynu mózgowo-rdzeniowego.
6. Rtg kręgosłupa lędźwiowo-krzyżowego.
7. Biopsja nerwu obwodowego z jego oceną w mikroskopie świetlnym i elektronowym.
8. Badania genetyczne pacjenta oraz członków rodziny.
9. Sporządzenie rodowodu.

W ogólnej diagnostyce polineuropatii należałoby uwzględnić także: OB, krzywą cukrową, stężenie mocznika i kreatyniny we krwi, elektroforezę białek, hormony tarczycy, stężenie witaminy B12, badanie moczu na obecność metali ciężkich, arsenu i in., badanie w kierunku porfirii, badanie w kierunku HIV, rtg płuc, MRI kręgosłupa.

LECZENIE

W polineuropatiach uwarunkowanych genetycznie nie ma leczenia farmakologicznego. Możemy pomóc chorym poprzez postępowanie rehabilitacyjne, które obejmuje: czynnościową ocenę pacjenta, ręczną ocenę czynności mięśni, ocenę zakresu ruchów, ćwiczenia wspomagające, ćwiczenia pod

obciążeniem, ćwiczenia ruchomości w stawach, rozciąganie ręczne i mechaniczne, chodzenie i ćwiczenie chodu, rozciąganie mięśnia/ścięgna, hydroterapię, leczenie ciepłem, fizykoterapię kompleksową, terapię zajęciową [11].

PIŚMIENNICTWO

1. Alcin B, Vatovec J, Zargi M. Pure tone audiogram and speech audiometry in patient with hereditary motor and sensory neuropathy. *Pflugers Arch* 2000; 439 (supl 3): R202-3.
2. Bromberg MB. Peripheral Neuropathy in the Nondiabetic Patient. *Hospital Practice* 1997; 32 (10): 97.
3. De-Jonghe, i wsp. A novel type of hereditary motor and sensory neuropathy characterized by a mild phenotype" *Arch Neurol* 1999; 56 (10): 1283-8.
4. Drac H. Morphology of peripheral nerve in some cases of congenital demyelinating polyneuropathy. *Neuropatol Pol* 1991; 29 (3/4): 133-46.
5. Dyck PJ, Dyck JB, Chalk CH. The 10 P's: A mnemonic helpful in the characterization and differential diagnosis of peripheral neuropathy. *Neurology* 1992; 42: 14.
6. Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW. *Peripheral Neuropathy*. Wyd. 3. Philadelphia: Edit. Saunders; 1993.
7. Emeryk-Szajewska B, Badurska B, Kostera-Pruszczyk A. Dziedziczna neuropatia czuciowo-ruchowa w obrazie elektrofizjologicznym. *Neurol Neurochir Pol* 1998; 32 (2): 295-308.
8. Ericson U, Borg J, Borg K. Macro-EMG and muscle biopsy of paretic foot dorsiflexors in Charcot-Marie-Tooth disease. *Muscle Nerve* 2000; 23 (2): 217-22.
9. Flagiello, i wsp. Mutation in the nerve-specific 5' non-coding region of Cx32 gene and absence of specific mRNA in a CMTX1 Italian family. *Hum Mutat* 1998; 12 (5): 361.
10. Glocker, i wsp. Facial nerve dysfunction in hereditary motor and sensory neuropathy

- type I and II. *Muscle Nerve*. 1999; 22 (9): 1201-8.
11. Kamińska A, Drac H, Kwieciński H. Standardy postępowania w chorobach nerwowo-mięśniowych. Zalecenia Kliniki Neurologii AM i Poradni Chorób Mięśni SPCSK. Warszawa: 1998.
 12. Kochański, i wsp. Molecular genetic diagnosis of the 1,5 Mb deletion causing hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP) in a Polish family. *J Appl Genet* 1999; 40 (3): 249-55.
 13. Lenssen, i wsp. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. Phenotypic differences between patients with the common deletion and a PMP 22 frame shift mutation. *Brain* 1998; 121 (Pt8): 1451-8.
 14. Meier CW, Tackmann C. Die hereditären motorisch-sensiblen Neuropathien. *Fortschr Neurol Psychiat* 1982; 50: 349-65.
 15. Ropper AH, Weinberg D. Chronic immune demyelinating polyneuropathy (CIDP). *Neurol Chron* 1992; 1: 9-10.

Adres: Dr Krzysztof Nadgrodkiewicz, Oddział Neurologii Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego, ul. Aleksandrowicza 5, 26-617 Radom