

Urszula Fiszer

Received: 08.04.2009

Accepted: 08.04.2009

Published: 30.09.2009

Zaburzenia autonomiczne w chorobie Parkinsona

Autonomic dysfunctions in Parkinson's disease

Klinika Neurologii i Epileptologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

Adres do korespondencji: Klinika Neurologii i Epileptologii CMKP, SPSK im. prof. W. Orłowskiego, ul. Czerniakowska 231, 00-416 Warszawa, tel.: 022 629 43 49, faks: 022 584 13 06, e-mail: kl.neurologii@szpital-orlowskiego.pl

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Idiopatyczna choroba Parkinsona jest postępującym neurologicznym schorzeniem charakteryzującym się występowaniem licznych, różnych ruchowych i pozaruchowych zaburzeń (zaburzenia węchu, neuropsychiatryczne oraz układu autonomicznego). Niniejsza praca omawia zaburzenia autonomiczne w chorobie Parkinsona, które w sposób poważny upośledzają chorych. Zaburzenia autonomiczne mogą być obecne już we wczesnych okresach choroby. Obejmują dysfunkcje układu sercowo-naczyniowego, układu moczowo-płciowego, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, odżywiania, termoregulacji oraz wydzielanie łożu. Zaburzenia autonomiczne w chorobie Parkinsona związane są z funkcją układu przywspółczulnego i współczulnego. W pracy omówiono dokładną korelację kliniczno-neuropatologiczną zawierającą zakres funkcji autonomicznych. Badania wykazały, że niesprawność osób z chorobą Parkinsona głównie jest związana z objawami niereagującymi na leczenie lewodopą (zaburzenia neuropsychiatryczne, upadki, dysfunkcje polykania i układu moczowego oraz niedociśnienie ortostatyczne). Zaburzenia te znacznie pogarszają jakość życia chorego, a nawet uniemożliwiają mu samodzielne funkcjonowanie. W takich przypadkach istnieje konieczność rozważenia podawania leków o innym mechanizmie działania niż leki dopaminergiczne. Istnieje konieczność rozpoznawania u osób z chorobą Parkinsona objawów niereagujących na leczenie lewodopą, które mogą być bardzo uciążliwe dla chorego. Właściwe rozpoznanie zaburzeń u chorego jest bardzo ważne, gdyż czasami zwiększanie dawki lewodopy może mieć negatywny wpływ na stan pacjenta. W pracy są dyskutowane różne sposoby leczenia, głównie w oparciu o zalecenia Europejskiej Federacji Towarzystw Neurologicznych (EFNS).

Słowa kluczowe: choroba Parkinsona, lewodopa, objawy pozaruchowe, zaburzenia autonomiczne, niedociśnienie ortostatyczne

Summary

Idiopathic Parkinson's disease is a progressive neurological disorder, characterized by the occurrence of various movement and non-motor disturbances (olfactory, neuropsychiatric and autonomic dysfunctions). This paper discusses autonomic disturbances in Parkinson's disease, which significantly impair patients. Autonomic dysfunctions are present already in early disease stages. They include cardiovascular, urogenital system dysfunctions, gastrointestinal, feeding, thermoregulatory disturbances, and seborrhoea. Autonomic dysfunctions in Parkinson's disease are related to the function of parasympathetic and sympathetic system. This paper discusses the detailed clinical and neuropathological correlation, which includes scope of the autonomic functions. The research proved that disability of patients with Parkinson's disease is mainly related to the levodopa non-responding symptoms (neuropsychiatric disturbances, falls, dysphagia, urinary dysfunction and orthostatic hypotension). These disturbances significantly worsen the patient's life quality, and even disallow an independent functioning. In such cases there is a need to consider administration of drugs with action mechanism different than dopaminergic. There is a need to recognize the levodopa non-responding symptoms in patients with Parkinson's disease, which may be very disturbing for the patient.

A proper diagnosis of patient's dysfunctions is very important, since sometimes an increasing levodopa treatment may have a negative impact upon patient's condition. The paper discusses various therapy methods, based mainly upon the recommendations of the European Federation of Neurological Societies (EFNS).

Key words: Parkinson's disease, levodopa, non-motor symptoms, autonomic disturbances, orthostatic hypotension

Choroba Parkinsona (chP) jest postępującym neurologicznym schorzeniem charakteryzującym się występowaniem licznych, różnych ruchowych i pozaruchowych zaburzeń (zaburzenia węchu, neuropsychiatryczne oraz układu autonomicznego)⁽¹⁾.

Korelacje kliniczno-neuropatologiczne w chP zostały przedstawione w pracy Braaka i wsp.⁽²⁾ Badania neuropatologiczne dotyczące zaburzeń układu autonomicznego u osób z chP wykazały występowanie α -synukleiny w jądrze grzbietowym n. błędnego, ciał Lewy'ego w ośrodkach autonomicznych w podwzgórzu, jądrze miejsca sinawego, jądrze szwu, korze limbicznej oraz w zwojach współczulnych i w trzewnych splotach śródściennych przewodu pokarmowego^(3,4). Dokładną korelację kliniczno-neuropatologiczną zawierającą także zakres funkcji autonomicznych opracowali Wolters i Braak⁽⁵⁾. Informacje te zawiera tabela 1.

Stosowane dotychczas kryteria rozpoznawania chP nie uwzględniają konieczności stwierdzenia występowania zaburzeń autonomicznych u osoby diagnozowanej⁽⁶⁾. Według opracowanych zaleceń Amerykańskiej Akademii Neurologii dotyczących rozpoznawania chP⁽⁷⁾ „wczesne upadki, słaba odpowiedź na lewodopę, symetria objawów ruchowych na początku choroby, brak drżenia i wczesne zaburzenia wegetatywne pozwalają prawdopodobnie odróżnić inne niż choroba Parkinsona zespoły parkinsonowskie od choroby Parkinsona”. Jednakże według ostatnich poglądów występowanie wczesnych zaburzeń autonomicznych może być objawem prodromalnym chP⁽⁴⁾.

Główne zaburzenia autonomiczne w chP obejmują: zaburzenia układu sercowo-naczyniowego, przewodu pokarmowego, układu moczowo-płciowego, odżywiania, nadmiernego wydzielania łożu

i termoregulacji⁽⁸⁻¹⁴⁾. Zaburzenia autonomiczne w chP związane są z funkcją układu przywspółczulnego i współczulnego, zależności te zostały przedstawione w tabeli 2⁽¹²⁾.

Nie wszyscy stwierdzają korelację zaburzeń autonomicznych w zależności od stanu klinicznego, w tym zakresie prezentowane są różne poglądy⁽¹¹⁾. Verbaan i wsp.⁽¹⁵⁾, analizując występowanie zaburzeń autonomicznych u osób z chP, stwierdzili w badanej grupie osób chorych więcej objawów niż w grupie kontrolnej, a największe nasilenie objawów w zakresie zaburzeń przewodu pokarmowego i układu moczowego. Zauważono wpływ na nasilenie objawów autonomicznych takich czynników, jak: zaawansowany wiek, ciężkość choroby oraz większe dawki leków dopaminergicznych. Ciężkość objawów autonomicznych korelowała z zaburzeniami czynności ruchowych, objawami depresyjnymi, zaburzeniami poznawczymi, psychiatrycznymi i snu. W innej pracy obserwowano zróżnicowanie nasilenia objawów klinicznych w zakresie układu autonomicznego w zależności od zaawansowania wieku chorego, a nie nasilenia objawów ruchowych⁽¹⁶⁾.

Według danych z piśmiennictwa objawy u osób z chP w zakresie układu pokarmowego to: nadmierne wydzielanie śliny, zaburzenia połykania⁽¹⁷⁾, opóźnione opróżnianie żołądkowe⁽¹⁸⁾ oraz zaparcia^(12,13). Objawy w zakresie układu moczowo-płciowego to: częste oddawanie moczu, potrzeba szybkiego oddania i nietrzymanie moczu, nadaktywność wypieracza, oddawanie moczu w nocy, przerywane oddawanie moczu, słaby strumień moczu, przedłużony czas mikcji, impotencja i hiperseksualizm^(12,13).

Bardzo ważne zaburzenia w chP dotyczą układu sercowo-naczyniowego i obejmują: niedociśnienie ortostatyczne, odwrócenie dobowego profilu ciśnienia tętniczego, zaburzenia akcji

Oslabienie węchu Zaburzenia połykania Zaparcia Zaburzenia funkcji pęcherza moczowego Zaburzenia funkcji seksualnych Niedociśnienie ortostatyczne	Opuszka węchowa, j. węchowe przednie J. grzbietowe n. językowo-gardłowego J. grzbietowe n. błędnego Pozazwojowe włókna przywspółczulne Przed- i pozazwojowe włókna współczulne Przed- i pozazwojowe włókna współczulne
Ból, zaburzenia uwagi Depresja, zaburzenia snu Zaburzenia funkcji wykonawczych	Miejsce sinawe Dolne j. szwu J. olbrzymiokomórkowe tworzą siatkowatego
Zaburzenia autonomiczne Zaburzenia funkcji wykonawczych Zaburzenia snu fazy REM Zaburzenia funkcji poznawczych Fluktuacyjne zaburzenia świadomości	Ciało migdałowe Część brzuszna pokrywki J. konarowo-mostowe J. wielkokomórkowe przedmózgowia J. szwu
Zaburzenia funkcji wykonawczych, pamięci, nastroju, apatia	Kora płata skroniowego J. podstawno-boczne ciała migdałowego
Agnozja i apraksja	Kora przedczołowa oraz obszary kojarzeniowe
Zaburzenia czuciowo-ruchowe	Kora nowa oraz obszary kojarzeniowe

160 Tabela 1. Korelacja kliniczno-neuropatologiczna zawierająca zakres funkcji autonomicznych (Wolters i Braak, 2006)⁽⁵⁾

Zaburzenia przywspółczulne cholinergiczne	Sucho usta Zaparcia Nietrzymanie moczu Zaburzenia erekcji Zaburzenia mięśnia zwieracza żrenicy
Zaburzenia współczulne cholinergiczne	Zaburzenia termoregulacji Zaburzenia pocenia się
Zaburzenia współczulne noradrenergiczne	Zaburzenia sercowo-naczyniowe Zaburzenia odruchu z baroreceptorów Niedociśnienie tętnicze

Tabela 2. Zaburzenia autonomiczne w chorobie Parkinsona związane z funkcją układu przywspółczulnego i współczulnego (Wolters i Bosboom, 2007)⁽¹²⁾

serca – zmniejszenie zmienności rytmu serca^(12,13). Obserwowano występowanie omdleń i stanów przedomdleniowych w tej grupie chorych. Opisano także zmienność zaburzeń układu sercowo-naczyniowego w zależności od objawów ruchowych oraz fluktuacji występujących u osób z chP, fluktuacje w zakresie czynności układu krążenia mogą być przyczyną licznych dalszych powikłań^(19,20).

Cennym badaniem dodatkowym w ocenie układu sercowo-naczyniowego jest scyntygrafia serca z użyciem metajodobenzylguanidyny (MIBG) znakowanej jodem 123J. W chP obserwuje się obniżenie znacznika w wyniku uszkodzenia pozazwojowego w układzie współczulnym⁽²¹⁾. Występuje też zróżnicowany wpływ różnych skojarzeń leków na zaburzenia układu sercowo-naczyniowego. Według Korchounova i wsp.⁽²²⁾ najmniej zaburzeń powoduje sama lewodopa, a stosowanie jej jest najkorzystniejsze w tej grupie chorych. W dalszej kolejności są: lewodopa w połączeniu z ropinirolem oraz lewodopa w połączeniu z lekiem cholinolitycznym lub amantadyną. Najbardziej niekorzystne dla tej grupy chorych jest łączenie lewodopy oraz bromokryptyny lub selegiliny. Przed podjęciem decyzji o rodzaju leczenia skojarzonego w chP należy ocenić istniejące zaburzenia czynności autonomicznej układu sercowo-naczyniowego przy pomocy dostępnych metod.

Ostatnio badane są korelacje pomiędzy uszkodzeniem układu współczulnego mięśnia sercowego a zmianami neuropatologicznymi w mózgu⁽²³⁾.

W chP stwierdzono zaburzenia odżywiania. U osób z chP i utratą masy ciała stwierdzono niższe stężenia leptyny niż w grupie kontrolnej, nie wiąże się to ze wzrostem stężenia greliny u tych chorych^(24,25). Nieznana jest jeszcze przyczyna tych zaburzeń.

Leczenie osób z chP z zaburzeniami autonomicznymi nie należy do łatwych. Preparaty lewodopy niestety nie są tutaj efektywne^(26,27).

Badanie Hely i wsp.⁽²⁸⁾ wykazało, że niesprawność osób z chP głównie jest związana z objawami niereagującymi na leczenie lewodopą (zaburzenia neuropsychiatryczne, upadki, zaburzenia polykania, układu moczowego oraz niedociśnienie ortostatyczne). Zaburzenia te znacznie pogarszają jakość życia chorego, a nawet uniemożliwiają mu samodzielne funkcjonowanie. U osób z chP występują objawy będące wyrazem schorzenia lub objawów niepożądanych w trakcie leczenia lewodopą. Są to zaburzenia zarówno ruchowe (upadki, zamrożenia, zaburzenia postawy), jak i pozaruchowe (neuropsychiatryczne, zaburzenia snu, objawy autonomiczne, żołądkowo-jelitowe, bólowe i inne). Są one zazwyczaj dzielone na „dopa-oporne” ruchowe (zaburzenia mowy, postawy i balansu), „dopa-oporne” pozaruchowe (zaburzenia poznawcze, neuropsychiatryczne, autonomiczne, snu) oraz objawy niepożądane w trakcie leczenia lewodopą (psychozy, fluktuacje ruchowe, dyskinezy). Leczenie lewodopą może zmniejszać lub nasilać objawy bólowe, co może być bardzo dokuczliwe dla chorego. Istnieje konieczność rozpoznawania u osób z chP objawów niereagujących na leczenie lewodopą, które mogą być bardzo uciążliwe dla chorego. W celu ułatwienia oceny ich występowania można stosować odpowiednie skale⁽²⁹⁾.

Właściwe rozpoznanie zaburzeń u chorego jest bardzo ważne, gdyż zwiększanie dawki lewodopy może mieć negatywny wpływ na stan pacjenta. W takich przypadkach istnieje konieczność rozważenia podawania leków o innym mechanizmie działania niż leki dopaminergiczne. Wydaje się, że powszechnie jest

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Dieta, leki przeczyszczające Zmniejszyć przyjmowanie leków cholinolitycznych Domperidon (poziom B)
Zaburzenia moczowe	Unikać kawy, dużej ilości płynów przed snem Dodać leki cholinolityczne działające obwodowo Dodać desmopresynę donosowo (aerozol)
Zaburzenia seksualne	Dodać sildenafil (poziom A) Dodać agonistów dopaminy
Niedociśnienie ortostatyczne	Unikać dużych posiłków, alkoholu, ciepła, leków obniżających ciśnienie krwi Przyjmować większą ilość soli Pończochy elastyczne W nocy trzymać głowę wysoko w łóżku, unikać szybkiej pionizacji Leki: midodryna (poziom A), fludrokortyzon

Tabela 3. Choroba Parkinsona z zaburzeniami autonomicznymi (zalecenia EFNS)^(32,33)

niedoceniana konieczność takiego postępowania terapeutycznego u osób z chP^(30,31).

Opublikowane zalecenia Europejskiej Federacji Towarzystw Neurologicznych (EFNS) podają różne sposoby postępowania terapeutycznego^(32,33). Przedstawiono je w tabeli 3. Warto podkreślić, że zaburzenia polykania reagują na leczenie lewodopą. Zalecenia National Institute for Health and Clinical Excellence Parkinson's Disease Society (NICE)⁽³⁴⁾ wskazują także na konieczność stosowania szerokich form terapii u osób z chP – leczenia przeciwdepresyjnego (stopień D), inhibitorów cholinesterazy (D), opieki fizjoterapeutycznej (stopień B), terapii zajęciowej (stopień D), terapii mowy (stopień B-D), polykania (stopień D), leczenia zaburzeń snu, upadków i czynności układu autonomicznego (stopień D), opieki paliatywnej (stopień D). Według NICE ogólne zasady terapii lekami przeciwparkinsonowskimi (stopień D) wskazują, że: nie należy przerywać leczenia ani dopuszczać do opóźnienia absorpcji leków, aby uniknąć ostrej akinezy lub złośliwego zespołu neuroleptycznego; nie należy stosować przerw (wakacji lekowych) w leczeniu przeciwparkinsonowskim; pacjenci powinni otrzymywać leki we właściwych porach; przedawkowanie leków prowadzi do zespołu dysregulacyjnego.

Zaburzenia autonomiczne stanowią niewątpliwie istotny problem w leczeniu chP, dotychczas nierozwiązany skutecznie. Obecnie zwraca się na ich występowanie coraz większą uwagę, prowadzone są dalsze prace badawcze wyjaśniające ich patogenezę oraz dotyczące nowych możliwości terapeutycznych⁽³⁵⁻³⁷⁾.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Jankovic J.: Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2008; 79: 368-376.
2. Braak H., Ghebremedhin E., Rüb U. i wsp.: Stages of the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res.* 2004; 318: 121-134.
3. Ziemssen T., Reichmann H.: Non-motor dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2007; 13: 323-332.
4. Probst A., Bloch A., Tolnay M.: New insights into the pathology of Parkinson's disease: does the peripheral autonomic system become central? *Eur. J. Neurol.* 2008; 15 (supl. 1): 1-4.
5. Wolters E.C., Braak H.: Parkinson's disease: premotor clinico-pathological correlations. *J. Neural Transm. Suppl.* 2006; (70): 309-319.
6. Litvan I., Bhatia K.P., Burn D.J. i wsp.: Movement Disorders Society Scientific Issues Committee report: SIC Task Force appraisal of clinical diagnostic criteria for parkinsonian disorders. *Mov. Disord.* 2003; 18: 467-486.
7. Suchowersky O., Reich S., Perlmutter J. i wsp.: Practice Parameter: diagnosis and prognosis of new onset Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006; 66: 968-975.
8. Chaudhuri K.R.: Autonomic dysfunction in movement disorders. *Curr. Opin. Neurol.* 2001; 14: 505-511.
9. Sethi K.D.: Clinical aspects of Parkinson disease. *Curr. Opin. Neurol.* 2002; 15: 457-460.
10. Zesiewicz T.A., Sulivan K.L., Hauser R.A.: Nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Expert Rev. Neurother.* 2006; 6: 1811-1822.

11. Dubow J.S.: Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Dis. Mon.* 2007; 53: 265-274.
12. Wolters E.C., Bosboom J.L.W.: Parkinsonism. W: Wolters E.C., van Laar T., Berendse H.W. (red.): *Parkinsonism and Related Disorders*. VU University Press, Amsterdam 2007: 143-158.
13. Poewe W.: Non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.* 2008; 15 (supl. 1): 14-20.
14. Siderowf A., Stern M.B.: Premotor Parkinson's disease: clinical features, detection, and prospects for treatment. *Ann. Neurol.* 2008; 64 (supl. 2): 139-147.
15. Verbaan D., Marinus J., Visser M. i wsp.: Patient-reported autonomic symptoms in Parkinson disease. *Neurology* 2007; 69: 333-341.
16. Korchounov A., Kessler K.R., Yakhno N.N. i wsp.: Determinants of autonomic dysfunction in idiopathic Parkinson's disease. *J. Neurol.* 2005; 252: 1530-1536.
17. Potulska A., Friedman A., Królicki L., Spychała A.: Swallowing disorders in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2003; 9: 349-353.
18. Krygowska-Wajs A., Lorens K., Thor P. i wsp.: Gastric electromechanical dysfunction in Parkinson's disease. *Funct. Neurol.* 2000; 15: 41-46.
19. Kim J.S., Lee K.S., Song I. i wsp.: Cardiac sympathetic denervation is correlated with Parkinsonian midline motor symptoms. *J. Neurol. Sci.* 2008; 270: 122-126.
20. Pursiainen V., Korpelainen J.T., Haapaniemi T.H. i wsp.: Blood pressure and heart rate in parkinsonian patients with and without wearing-off. *Eur. J. Neurol.* 2007; 14: 373-378.
21. Leńska-Mieciek M., Derecka-Charzyńska I., Fiszer U. i wsp.: ¹²³I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in the differential diagnosis of patients with parkinsonian syndromes – case reports. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2005; 39: 424-428.
22. Korchounov A., Kessler K.R., Schipper H.I.: Differential effects of various treatment combinations on cardiovascular dysfunction in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol. Scand.* 2004; 109: 45-51.
23. Fujishiro H., Frigerio R., Burnett M. i wsp.: Cardiac sympathetic denervation correlates with clinical and pathologic stages of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2008; 15: 23: 1085-1092.
24. Evidente V.G., Caviness J.N., Adler C.H. i wsp.: Serum leptin concentration and satiety in Parkinson's disease patients with and without weight loss. *Mov. Disord.* 2001; 16: 924-947.
25. Fiszer U., Michałowska M., Baranowska M. i wsp.: Leptin and ghrelin concentrations and weight loss in Parkinson's disease. *Acta Neurol. Scand.* w druku 2009.
26. LeWitt P.A.: Levodopa for the treatment of Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2468-2476.
27. Sethi K.: Levodopa unresponsive symptoms of Parkinson disease. *Mov. Disord.* 2008; 23 (supl. 3): 521-533.
28. Hely M.A., Morris J.G., Reid W.G., Trafficante R.: Sydney multicenter study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov. Disord.* 2005; 20: 190-199.
29. Chaudhuri K.R., Martinez-Martin P.: Quantitation of non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.* 2008; 15 (supl. 2): 2-7.
30. Chitnis S.: Optimizing therapeutic effects in patients with comorbidities: drug-resistant tremor, autonomic dysfunction, psychiatric disorders, and cognitive impairment. *Neurol. Clin.* 2008; 26 (supl. 3): 29-44.
31. Truong D.D., Bhidaysiri R., Wolters E.: Management of non-motor symptoms in advanced Parkinson disease. *J. Neurol. Sci.* 2008; 266: 216-228.
32. Horstink M., Tolosa E., Bonuccelli U. i wsp.: Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Movement Disorder Society-Europe-

- an Section. Part I: early (uncomplicated) Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.* 2006; 13: 1170-1185.
33. Horstink M., Tolosa E., Bonuccelli U. i wsp.: Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) and the Movement Disorder Society-European Section (MDS-ES). Part II: late (complicated) Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.* 2006; 13: 1186-1202.
 34. The National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Parkinson's disease. National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. Royal College of Physicians, London 2006.
 35. Schapira A.H.: Future directions in the treatment of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2007; 22 (supl. 17): 385-391.
 36. Maguire-Zeiss K.A., Mhyre T.R., Federoff H.J.: Gazing into the future: Parkinson's disease gene therapeutics to modify natural history. *Exp. Neurol.* 2008; 209: 101-113.
 37. Marras C., Lang A.: Changing concepts in Parkinson disease: moving beyond the decade of the brain. *Neurology* 2008; 70: 1996-2003.

Zasady prenumeraty kwartalnika „Aktualności Neurologiczne”

1. Prenumeratę można rozpocząć od dowolnego numeru pisma. Prenumerujący otrzyma zamówione numery kwartalnika pocztą na podany adres.
2. Pojedynczy egzemplarz kwartalnika kosztuje 25 zł. Przy zamówieniu rocznej prenumeraty (4 kolejne numery) koszt całorocznej prenumeraty wynosi 80 zł.
3. Istnieje możliwość zamówienia numerów archiwalnych (do wyczerpania nakładu). Cena numeru archiwalnego – 25 zł.
4. Zamówienie można złożyć:
 - Wypełniając załączony blankiet i dokonując wpłaty w banku lub na poczcie. Prosimy o podanie dokładnych danych imiennych i adresowych.
 - Dokonując przelewu z własnego konta bankowego (ROR) – wpłaty należy kierować na konto:
Medical Communications Sp. z o.o., ul. Ojcowska 11, 02-918 Warszawa
Deutsche Bank PBC SA
42 1910 1048 2215 9954 5473 0001
W tytule przelewu proszę wpisać: „Prenumerata AN”.
 - Drogą mailową: redakcja@neurologia.com.pl.
 - Telefonicznie lub faksem: tel.: 022 651 97 83, faks: 022 842 53 63.
 - Wypełniając formularz prenumeraty zamieszczony na stronie www.neurologia.com.pl.
5. Zamawiający, którzy chcą otrzymać fakturę VAT, proszeni są o kontakt z redakcją.