

Wrażliwość chemoreceptorów ośrodkowych u młodych, zdrowych osób palących papierosy i niepalących papierosów**

Kamila Ludwikowska¹, Bartosz Katkowski¹, Małgorzata Lubieniecka², Agnieszka Rydlewska^{3,4}, *Ewa A. Jankowska^{3,4}

¹Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Chorób Serca, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
Opiekun Koła: prof. dr hab. n. med. Ewa A. Jankowska

²Klinika Immunologii i Reumatologii Wieku Rozwojowego, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Adam Jankowski

³Samodzielna Pracownia Badań Układu Krążenia, Katedra i Klinika Chorób Serca, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
Kierownik Pracowni: prof. dr hab. n. med. Ewa A. Jankowska

⁴Ośrodek Chorób Serca, Klinika Kardiologii, 4 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką, Wrocław
Kierownik Ośrodka: prof. dr hab. n. med. Waldemar Banasiak

CENTRAL CHEMOSENSITIVITY IN YOUNG HEALTHY MEN AND WOMEN, SMOKERS AND NON-SMOKERS

S u m m a r y

Introduction. Central chemoreceptors modulated by autonomic nervous system play a crucial role in regulation of the ventilatory response to changes of carbon dioxide concentration in circulating blood. Central chemosensitivity (chemo) has been studied mainly in patients with heart failure (HF) in whom it is augmented, and in healthy age-matched (> 50 years old) controls. The aim of this study was to assess chemo in young healthy students and to measure the differences in chemo between men vs. women and smokers vs. non-smokers.

Material and methods. 25 young healthy men (age: 24 ± 2 yr, BMI: 24.0 ± 2.6 kg/m²) and 20 young healthy women (age: 24 ± 2 yr, BMI: 20.4 ± 2.0 kg/m²) including 11 men and 5 women smoking cigarettes were examined. Chemo was assessed with "rebreathing" method (breathing within a closed circuit: the subjects exhaling CO₂ which resulted in a steady increase of CO₂ concentration within a circuit and subsequently in circulating blood of an examinee person; thus, subjects developed hypercapnia, which in turn in a chemoreflex manner induced hyperventilation). Chemo was defined as the slope of the regression line relating VE to PETCO₂ concentration (expressed in L/min/mmHg)

Results. Chemo values averaged from 0.05 to 2.53, mean: 0.69 ± 0.54 L/min/mmHg. There were no differences in chemo between men and women as well as between smokers and non-smokers.

Conclusions. The values of chemo in healthy young were presented in this study. Neither sex nor smoking cigarettes diversified chemo values.

Key words: Central chemoreceptors, chemoreceptors sensitivity, cigarette smoking, healthy young

WSTĘP

Chemoreceptory ośrodkowe odpowiadają za regulację wentylacji, dostosowując intensywność oddychania do aktualnych potrzeb metabolicznych (1, 2). Fizjologicznym efektem odruchu z chemoreceptorów jest utrzymywanie prawidłowego stężenia gazów oddechowych we krwi krążącej z zachowaniem równowagi wodno – elektrolitowej (1, 2). Zaburzenia regulacji odruchowej ze strony chemoreceptorów ośrodkowych towarzyszą schorzeniom takim jak: niewydolność serca,

nadciśnienie tętnicze czy obturacyjny bezdech śródtenny, w których przypisuje się im rolę patofizjologiczną i znaczenie rokownicze (3-7). Jak dotąd wrażliwość chemoreceptorów ośrodkowych była oceniana głównie u osób chorych wraz z grupami kontrolnymi (przeważnie osoby po 50. roku życia). Stąd też celem pracy było zbadanie średnich wartości chemo wśród osób młodych i zdrowych. Dodatkowo podjęto próbę oceny zróżnicowania w zakresie wartości chemo związanego z płcią i paleniem papierosów w tej grupie.

**Badanie zostało sfinansowane przez Narodowe Centrum Nauki (grant o numerze: N N519 580838).

MATERIAŁ I METODY

Grupa badana

Do badania włączono osoby w wieku od 18 do 35 lat, nieobciążone żadnymi schorzeniami ostrymi ani przewlekłymi. Kryteria wyłączenia z badania: 1) palenie sporadyczne (nie więcej niż 1 paczka w ciągu miesiąca); 2) palenie bierne (przebywanie przez nie mniej niż 30 godzin tygodniowo w pomieszczeniu, w którym pali się papierosy) oraz 3) nałogowe palenie w przeszłości (co najmniej 1 paczka, czyli około 20 sztuk papierosów tygodniowo przez więcej niż pół roku, niezależnie od czasu, jaki upłynął od rzucenia palenia).

Wśród osób zakwalifikowanych do badania wyróżniono: osoby palące (co najmniej 1 paczkę, czyli około 20 sztuk papierosów tygodniowo od co najmniej pół roku) i osoby niepalące. Osobom palącym wyliczono tzw. „paczkolata” (liczba paczek papierosów dziennie pomnożona przez liczbę lat od rozpoczęcia palenia).

Badanie zostało zaakceptowane przez komisję bietyczną, każda z osób uczestniczących w badaniu wyraziła pisemną zgodę na udział w projekcie.

Ocena wrażliwości chemoreceptorów

Badanie odbywało się w klimatyzowanym pomieszczeniu w godzinach między 8:00 a 16:00. Palące osoby badane zobowiązano, aby nie paliły papierosów w dniu badania. Wszystkich zobowiązano, aby unikali napojów zawierających kofeinę w dniu badania, nie wykonywali intensywnego wysiłku fizycznego oraz nie spożywali napojów alkoholowych w ciągu 24 h poprzedzających badanie.

Do oceny chemo wykorzystano metodę „rebreathing” (oddychanie w układzie zamkniętym), w której osoba badana wdycha powietrze ze zbiornika początkowo wypełnionego 100% tlenem (8). W metodzie tej z każdym kolejnym wydechem zwiększa się stężenie CO₂ w zbiorniku. W efekcie stężenie to wzrasta wtórnie za-

ówno w drogach oddechowych jak i w krążącej krwi osoby badanej. Powoduje to obniżenie pH krwi osoby badanej i wzrost stężenia jonów H⁺ w płynie mózgowo-rdzeniowym, co stanowi bodziec dla chemoreceptorów ośrodkowych. Odpowiedzi chemoreceptorów polegają na odruchowym zwiększeniu intensywności wentylacji minutowej (L/min).

Podczas testu osoba badana oddychała przez maskę połączoną ze spirometrem (Ultima Medical Graphics, USA), rejestrującym w kolejnych oddechach wentylację minutową (L/min) oraz ciśnienie końcowo-wydechowe CO₂ (PetCO₂, mmHg) (8, 9). Za miarę chemo przyjęto kąt nachylenia prostej regresji wyrażającej zależność między rosnącym PetCO₂ a wentylacją minutową podczas oddychania w układzie zamkniętym (L/min/mmHg) (8).

Analizy statystyczne

Wartości zmiennych ciągłych przedstawiono jako średnie ± odchylenie standardowe. Wiek, BMI i chemo w grupach kobiet i mężczyzn oraz palaczy i osób niepalących porównano testem U Manna-Whitneya. Zmienne kategoryzowane (np. liczebność kobiet i mężczyzn w grupie palaczy i niepalących) porównano testem χ^2 . Do obliczenia zależności między wartością chemo a wiekiem i BMI osób badanych oraz liczbą wypalanych papierosów i czasem palenia zastosowano współczynnik korelacji Spearmana.

Wyniki testów z wartością $p < 0,05$ przyjęto za istotne statystycznie. Obliczenia wykonano w programie STATISTICA 8.

WYNIKI

Wyniki przedstawiono w tabeli 1.

Wartość chemo mieściła się w zakresie od 0,05 do 2,53 L/min/mmHg, a średnia wyniosła 0,69 ± 0,54 L/min/mmHg.

Tabela 1. Charakterystyka i średnia wartość wrażliwości chemoreceptorów ośrodkowych w badanej grupie młodych zdrowych osób oraz analizowanych podgrupach.

Zmienne	Wszyscy badani (n = 45)		Kobiety (n = 20)	Mężczyźni (n = 25)	Osoby palące papierosy (n = 16)	Osoby niepalące papierosów (n = 29)
	X ± SD	min-max	X ± SD	X ± SD	X ± SD (min-max)	X ± SD
Płeć męska (n/%)	25/55,5	–	–	–	11/69	14/48
Wiek (lata)	24 ± 2	19-29	24 ± 2	24 ± 2	23 ± 2	24 ± 2
Wzrost (cm)	175 ± 9	175-193	168 ± 5	181 ± 6*	177 ± 9	174 ± 9
Masa ciała (kg)	69,5 ± 14,2	42-103	57,3 ± 6,8	79,6 ± 10,2*	72,3 ± 10,8	67,7 ± 15,5
BMI (kg/m ²)	22,4 ± 3,0	16,6-28,9	20,4 ± 2,1	24,0 ± 2,6*	22,9 ± 2,5	22,1 ± 3,2
Osoby palące (n/%)	16/35,5	–	5/25	11/44	–	–
Wypalane papierosy (liczba paczek w tygodniu)	–	–	–	–	2,4 ± 0,9 (1-3)	–
Czas trwania nałogu (lata)	–	–	–	–	7,7 ± 3 (2-13)	–
Paczkolata (paczka/tydz./rok)	–	–	–	–	17 ± 9 (6-39)	–
Chemo (L/min/mmHg)	0,69 ± 0,54	0,05-2,53	0,80 ± 0,68	0,60 ± 0,39	0,69 ± 0,61	0,69 ± 0,51

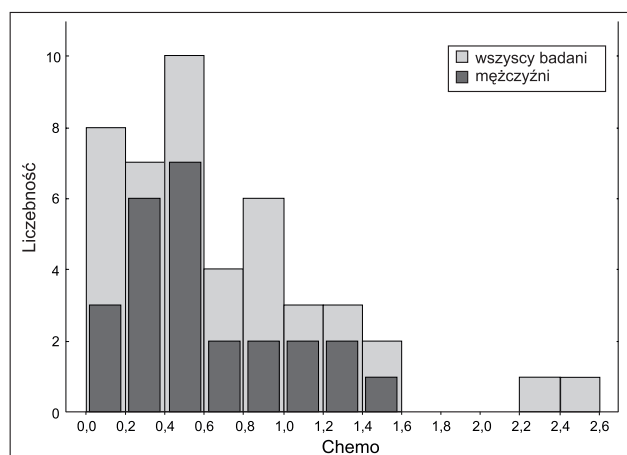
* $p < 0,05$ – kobiety vs mężczyźni i osoby palące papierosy vs osoby niepalące papierosów

X – średnia

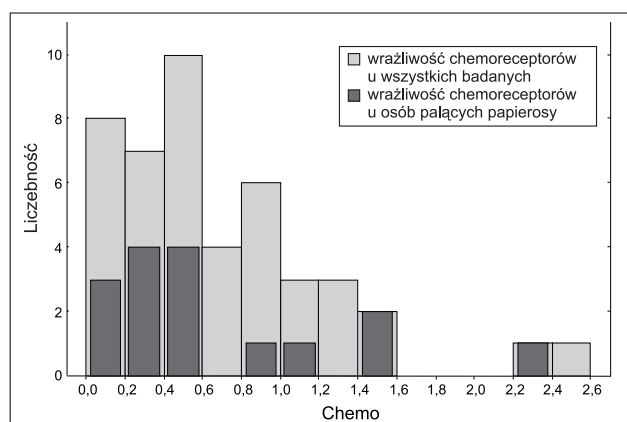
SD – odchylenie standardowe

Wyróżnione grupy (kobiety vs mężczyźni i palacze vs niepalący) nie różniły się pod względem wieku (odpowiednio $p = 0,9$ i $p = 0,2$). Kobiety charakteryzowały się niższym BMI, masą ciała i wzrostem niż mężczyźni ($p < 0,05$). Podobnych różnic nie odnotowano pomiędzy palaczami a niepalącymi ($p = 0,3$).

Nie wykazano różnicy w chemo pomiędzy kobietami a mężczyznami ($0,80 \pm 0,68$ vs $0,60 \pm 0,39$ L/min/mmHg; $p = 0,46$), jak również między osobami palącymi papierosy i niepalącymi papierosów ($0,69 \pm 0,61$ vs $0,69 \pm 0,51$ L/min/mmHg; $p = 0,70$). Histogramy chemo dla kobiet i mężczyzn oraz palących papierosy i niepalących papierosów przedstawiono odpowiednio na rycinach 1 i 2.



Ryc. 1. Wrażliwość chemoreceptorów ośrodkowych w grupie młodych, zdrowych osób ($n = 45$) z wyróżnieniem grupy męzczyzn ($n = 25$).



Ryc. 2. Wrażliwość chemoreceptorów ośrodkowych w grupie młodych, zdrowych osób ($n = 45$) z wyróżnieniem osób palących papierosy ($n = 16$).

Odnotowano zależność pomiędzy chemo a wiekiem badanych w całej grupie ($r = 0,35$, $p = 0,02$) oraz wśród badanych kobiet ($r = 0,7$; $p < 0,01$). Zależności tej nie było wśród badanych mężczyzn ($p > 0,9$), jak również wśród palaczy ($p = 0,35$) i niepalących ($p = 0,33$).

Nie wykazano związku między chemo a BMI w całej grupie ($p > 0,2$) ani w żadnej z analizowanych podgrup.

Wśród palaczy wartości chemo były niezależne od liczby papierosów wypalanych w tygodniu ($p = 0,03$) oraz od długości trwania nałogu ($p = 0,51$), także po przeliczeniu na „paczkolata” ($p = 0,53$).

DYSKUSJA

W badaniu oceniono chemo w grupie młodych zdrowych osób, co nie było dotąd badane. Średnia wartość chemo, oceniona z wykorzystaniem metody „rebreathing” w grupie młodych zdrowych osób, nie przekroczyła 1 L/min/mmHg. Nie stwierdzono różnic w zakresie chemo zarówno między kobietami i mężczyznami, jak i między osobami palącymi papierosy i niepalącymi papierosów.

Podwyższone chemo jest charakterystyczne dla chorób przewlekłych: powszechnie wiadomo, że chemo jest wyższe u chorych z niewydolnością serca (10), niewydolnością nerek (średnio od $1,4 \pm 0,5$ L/min/mmHg do $1,7 \pm 0,8$ L/min/mmHg), obturacyjnym bezdechem śródseennym (średnio od $2,7 \pm 1,1$ do $3,2 \pm 1,3$ L/min/mmHg) (11), oraz hiperwentylacją idiopatyczną (średnio $2,13 \pm 1,0$ L/min/mmHg) (12). Najczęściej chemo wzrasta wraz ze stopniem zaawansowania procesu chorobowego (10). Zgodnie z oczekiwaniami wyniki otrzymane w naszym laboratorium były zdecydowanie niższe niż wyniki pochodzące z badań prowadzonych z udziałem osób chorych.

Należy pamiętać, że osoby cierpiące na wyżej wymienione przewlekłe schorzenia są to osoby w średnim wieku bądź starsze. Stąd też nieprawidłowości w zakresie chemo mogą wynikać zarówno z choroby, jak i ze zmian związanych z wiekiem. W prezentowanym badaniu zaobserwowano związek między wartościami chemo a wiekiem w całej grupie badanej ($r = 0,35$, $p = 0,02$). Zależność ta potwierdziła się w obrębie zbadanych kobiet. W literaturze brakuje informacji odnośnie związku chemo z wiekiem. Co ciekawe, grupy kontrolne w pracach, w których oceniano chemo metodą „rebreathing” u osób z chorobami przewlekłymi (złożone z osób odpowiadających wiekiem właściwym grupom badanych), są także wyższe niż w prezentowanym badaniu. Dla porównania: chemo u 23 zdrowych osób w wieku 57 ± 9 lat wynosiło $1,59 \pm 0,5$ L/min/mmHg (12). Trend sugerujący istnienie wprost proporcjonalnego związku chemo z wiekiem zauważono, badając 43 kobiety w wieku $45,3 \pm 13,5$ lat oraz 176 mężczyzn w wieku $45,7 \pm 13,6$ lat, z obturacyjnym bezdechem śródseennym oraz bez tego schorzenia (13).

Zróznicowanie międzypłciowe w zakresie wartości chemo jest kwestią sporną. Wyniki Regensteiner i wsp. wskazują na brak różnic w chemo u kobiet i mężczyzn zarówno w spoczynku, jak i podczas wysiłku na cykloergometrze (14). W badaniu analizującym związki pomiędzy płcią a parametrami wentylacji spoczynkowej oraz odruchową odpowiedzią wentylacji na bodźce chemiczne wykazano, że odpowiedź na hiperkapnię była większa u mężczyzn w porównaniu do kobiet ($2,30 \pm 0,23$ vs $1,58 \pm 0,19$, $p < 0,05$) (15). Podobne badanie, przeprowadzone z udziałem 14 zdrowych kobiet i 14 zdrowych mężczyzn w wieku 20-35 lat wykazało analogiczną różnicę w zakresie chemo (chemo u mężczyzn

vs u kobiet: $2,83 \pm 0,27$ vs $4,35 \pm 0,39$ L/min/mmHg, $p < 0,05$) (16). Badanie Sina i wsp. z udziałem 43 kobiet w wieku 45 ± 13 lat i 176 mężczyzn w wieku 46 ± 14 lat potwierdziło poprzednio cytowane wyniki (chemo u kobiet vs u mężczyzn: $1,5 \pm 0,5$ vs $1,9 \pm 0,8$ L/min/mmHg, $p < 0,01$) (13).

Eksperyment przeprowadzony w naszym laboratorium fizjologicznym nie potwierdza prezentowanych doniesień odnośnie różnic chemo pomiędzy mężczyznami a kobietami. Niemniej jednak należy pamiętać o różnicy wiekowej między osobami badanymi a danymi z cytowanych publikacji. Doniesienia sugerujące, że międzypłciowa różnica w zakresie chemo ujawnia się w późniejszym wieku, pochodzą z modeli zwierzęcych. Chemo oceniano u samic i samców szczurów w różnym wieku (osobniki młode: 3-4 miesiące, w średnim wieku: 12-13 miesięcy i stare: powyżej 20 miesięcy). Różnica w zakresie odpowiedzi na hiperkapnię (bardziej intensywna reakcja wśród zbadanych samic) wstąpiła dopiero w grupie szczurów w średnim wieku (17). Różnice międzypłciowe w zakresie chemo mogą wynikać z faktu, iż progesteron u kobiet i testosteron u mężczyzn są najważniejszymi hormonalnymi „stymulatorami” oddychania (18). Związany ze starzeniem się spadek stężenia hormonów ma różny przebieg u kobiet w porównaniu z mężczyznami (u kobiet wcześniej i bardziej gwałtownie) (19-21).

Prezentowane badanie pokazało, że nie ma różnic w zakresie chemo pomiędzy młodymi, zdrowymi osobami palącymi papierosy a młodymi, zdrowymi niepalącymi papierosów. Jest to zaskakujące, gdyż powszechnie wiadomo, że nikotyna w małych dawkach aktywuje drogi aferentne z chemoreceptorów, działając bezpośrednio na pień mózgu i aktywność tworzącego siatkowatego (22-25). W badaniu zrealizowanym z udziałem bliźniąt monozygotycznych, gdzie oceniano odpowiedź na hipoksję, chemowrażliwość była znacznie wyższa u bliźniąt palących w porównaniu z ich niepalącym rodzeństwem (26). Być może to chemoreceptory obwodowe (reagujące na hipoksję), a nie centralne (wrażliwe na hiperkapnię) mocniej reagują na nikotynę. Wyniki uzyskane w modelach zwierzęcych, gdzie nikotyna była podawana bezpośrednio do lewego przedsionka serca królika, wskazują, że taki bodziec istotnie pobudza chemoreceptory kłębków szyjnych oraz aorty (27). Niemniej jednak w przytaczanym badaniu zastosowano szybką, krótkotrwałą, bezpośrednią i intensywną ekspozycję receptorów na działanie bodźca, co niekoniecznie odpowiada mechanizmowi, w jakim nikotyna zawarta w dymie papierosowym oddziałuje na ludzki organizm na przestrzeni długich miesięcy czy nawet lat nałogu.

Należy również pamiętać, że młody wiek badanych był związany z relatywnie krótkim czasem nałogu wśród palaczy (minimum to 2 lata, a maksimum to 19 lat), co również mogło wpłynąć na obserwowany brak różnic. Wpływ przewlekłego używania nikotyny na wrażliwość chemo w grupie osób, które mimo wieloletniego palenia pozostały zdrowe, jest zagadnieniem interesującym i niewątpliwie wymaga dalszych badań.

WNIOSKI

Badanie przeprowadzone w naszym laboratorium jest pierwszym eksperymentem poświęconym scharakteryzowaniu chemo u młodych, zdrowych osób. Zgodnie z oczekiwaniami chemo w tej grupie osób przyjmuje wartości niższe (czyli bardziej prawidłowe) niż w populacji osób starszych, zarówno zdrowych, jak i dotkniętych schorzeniami. Jednocześnie wykazano brak zróżnicowania chemo między kobietami i mężczyznami oraz osobami palącymi papierosy i niepalącymi papierosów w obrębie prezentowanej grupy badanej. □

Piśmiennictwo

1. Traczyk WZ, Trzebisk A: Fizjologia człowieka z elementami fizjologii stosowanej i klinicznej. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2004, 697-715.
2. Guyton AC, Hall JE: Textbook of medical physiology, the 11th ed. Elsevier 2006, 514-22.
3. Smith CA, Rodman JR, Chenuel BJ et al.: Response time and sensitivity of the ventilatory response to CO₂ in unanesthetized intact dogs: central vs. peripheral chemoreceptors. *J Appl Physiol* 2006; 100: 13-19.
4. Chua TP, Clark AL, Amadi AA, Coats AJ: Relation between chemosensitivity and the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 650-657.
5. Chua TP, Ponikowski PP, Harrington D et al.: Contribution of peripheral chemoreceptors to ventilation and the effects of their suppression on exercise tolerance in chronic heart failure. *Heart* 1996; 76: 483-489.
6. Narkiewicz K, Pesek CA, van de Borne PJ et al.: Enhanced sympathetic and ventilatory responses to central chemoreflex activation in heart failure. *Circulation* 1999; 100: 262-267.
7. Sun SY, Wang W, Zucker IH, Schultz HD: Enhanced peripheral chemoreflex function in conscious rabbits with pacing-induced heart failure. *J Appl Physiol* 1999; 86: 1264-1272.
8. Rydlewska A, Ponikowska B, Borodulin-Nadzieja L et al.: Ocena aktywności autonomicznego układu nerwowego związanej z odruchową regulacją układu sercowo-naczyniowego i oddychania. *Kardiologia Polska* 2010; 68, 8: 951-957.
9. Casey K, Duffin J, McAvoy G: The Effect of Exercise on The Central-chemoreceptor Threshold in Man. *J Physiol* 1987; 383: 8-18.
10. Giannoni A, Emdin M, Poletti R et al.: Clinical significance of chemosensitivity in chronic heart failure: influence on neurohormonal derangement, Cheyne-Stokes respiration and arrhythmias. *Clinical Science* 2008; 114: 489-497.
11. Beecroft J, Duffin J, Pierratos A et al.: Enhanced chemo-responsiveness in patients with sleep apnoea and end-stage renal disease. *Eur Respir J* 2006; 28(1): 151-158.
12. Jack S, Rossiter HB, Pearson MG et al.: Ventilatory Responses to Inhaled Carbon Dioxide, Hypoxia, and Exercise in Idiopathic Hyperventilation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2004; 170: 118-125.
13. Sin D, Jones R, Man G: Hypercapnic Ventilatory Response in Patients With and Without Obstructive Sleep Apnea. *Chest* 2000; 117: 454-459.
14. Regensteiner J, Pickett C, McCullough R et al.: Possible Gender Differences in the Effect of Exercise on Hypoxic Ventilatory Response. *Respiration* 1988; 53: 158-165.
15. White DP, Douglas NJ, Pickett CK et al.: Sexual influence on the control of breathing. *J Appl Physiol* 1983; 54(4): 874-879.
16. Jensen D, Wolfe LA, O'Donnell D E et al.: Chemoreflex control of breathing during wakefulness in healthy men and women. *J Appl Physiol* 2005; 98: 822-828.
17. Wenninger JM, Olson EB, Cotter CJ: Hypoxic and hypercapnic ventilatory responses in aging male vs. aging female rats. *J Appl Physiol* 2009; 106:1522-1528.
18. Saaresranta T, Polo O: Hormones and Breathing. *Chest* 2002; 122: 2165-2182.
19. Bręborowicz GH: Poloźnictwo i Ginekologia. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2010; 716-717.
20. Mooradian AD, Korenman SG: Management of the cardinal features of andropause. *Am J Ther* 2006; 13(2): 145-160.
21. Vermeulen A, Kaufman JM: Ageing of the hypothalamo-pituitary-testicular axis in men. *Horm Res* 1995; 43(1-3): 25-28.
22. Bethesda. American Society of Health

- System Pharmacists; AHFS Drug Information 2009. **23.** Roth GM, Shick RM: Effects of Smoking on the Cardiovascular System of Man. *Circulation* 1958; 17: 443-459. **24.** Roth GM, Sheard C: Effects of smoking of tobacco on the cardiovascular system of normal person. *New York J Dent* 1954; 24: 337. **25.** Aronow WS, Cassidy J, Vangrow JS et al.: Effects of Cigarette Smoking and Breathing Carbon Monoxide on Cardiovascular Hemodynamics in Anginal Patients. *Circulation* 1974; 50: 340-347. **26.** Kawakami Y, Yamamoto H, Yoshikawa T et al.: Respiratory chemosensitivity in smokers. Studies on monozygotic twins. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126(6): 986-990. **27.** Evans RG, Ludbrook J, Michalíček J: Use of nicotine, bradykinin and veratridine to elicit cardiovascular chemoreflexes in unanaesthetized rabbits. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1991; 18(4): 245-254.

otrzymano/received: 30.01.2013
zaakceptowano/accepted: 25.02.2013

Adres do korespondencji:
*Ewa A. Jankowska
Samodzielna Pracownia Badań Układu Krążenia
Katedra i Klinika Chorób Serca
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich
ul. Rudolfa Weigla 5, 50-981 Wrocław
tel.: +48 (71) 766-06-61; fax: +48 (71) 766-02-50
e-mail: ewa.jankowska@am.wroc.pl