

Jacek J. Klawe¹, Małgorzata Tafil-Klawe²

¹Katedra i Zakład Higieny i Epidemiologii, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy

²Katedra Fizjologii Zakład Fizjologii Człowieka, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy

Obturacyjny bezdech senny w procesie biologicznego starzenia się organizmu

Obstructive sleep apnea in the process of biological aging

Abstract

Epidemiological studies showed that obstructive sleep apnea (OSA) contributes to morbidity and mortality associated with vascular diseases and occupational and motor vehicle accidents. In adults, the prevalence of OSA increases with age: men between 40 and 60 years old, as a risk group, show symptoms of snoring and breathing disturbances during sleep. Process of biological aging, the age-related impairment of reflex control of circulation and ventilation, suggest that biological aging seems to be a risk factor for OSA.

key words: obstructive apnea, sleep, aging, gender

Epidemiologia występowania bezdechów sennych

Obturacyjny bezdech senny (OSA, *obstructive sleep apnea*) u dorosłych oznacza, że liczba bezdechów przypadających na godzinę snu przekracza 10 lub podczas 7-godzinnego snu takich bezdechów jest więcej niż 30. Bezdech patologiczny trwa dłużej niż 10 s [1].

Podstawowe objawy bezdechu sennego to głośne i nieregularne chrapanie, niespokojny sen oraz senność w ciągu dnia. Wyniki badań epidemiologicznych jednoznacznie wskazują, że częstość OSA rośnie wraz z wiekiem. W badanej populacji osób w wieku 30–69 lat (3479 osób) 2,5% stanowią tzw. *heavy snorers*, czyli ludzie stale i głośno chrapiący [2]. W grupie wiekowej 40–59 lat OSA występuje u 3,4–5% badanych [2]. Nieco rzadziej schorzenie to występuje w populacji szwedzkiej — 1,3% [3], przy czym największe nasilenie stwierdzono wśród pacjentów

w wieku 50–59 lat (częstość ta była mniejsza u osób po 70 rż.). Z kolei badania Schmidt-Nowary i wsp. [4] wskazują na największe nasilenie OSA wśród mężczyzn w wieku 40–64 lat. Zatem wszyscy badacze zgodnie stwierdzają, że wiek 40–60 lat to okres najczęstszego występowania bezdechów sennych, zwłaszcza u mężczyzn [5, 6].

Wybrane dane epidemiologiczne przedstawił Aldrich [7], uwzględniając poniższe kryteria diagnostyczne: wskaźnik bezdechów (AI, *apnea index*), wskaźnik bezdechów i obniżonej wentylacji (AHI, *apnea-hypopnea index*), wskaźnik desaturacji hemoglobiny (ODI, *oxygen desaturation index*) i nadmierna senność w ciągu dnia (EDS, *excessive daytime sleepiness*) (tab. 1).

Patomechanizm obturacyjnego bezdechu sennego

Prawidłowa aktywność mięśni rozszerzających górne drogi oddechowe, przeciwdziałająca tendencji do zapadania się ścian pod wpływem podciśnienia wdechowego, utrzymuje drożność światła górnych dróg oddechowych. Schemat fizjologicznych mechanizmów regulujących światło górnych dróg oddechowych przedstawili Cistulli i Sullivan [8]. W OSA miejscem podatnym na zapadanie się są górne drogi oddechowe, a szczególnie gardło środkowe — *oropharynx* [9, 10]. Kluczową rolę w patomechanizmie OSA

Praca jest finansowana przez granty: KBN 4P05B 070 10, SPR-1 04.10.35.

Adres do korespondencji: dr hab. med. Jacek J. Klawe
Katedra i Zakład Higieny i Epidemiologii
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy
ul. Marii Curie-Skłodowskiej 9, 85–094 Bydgoszcz
tel. (052) 585 36 16
e-mail: jklawe@cm.umk.pl
© 2005 Polskie Towarzystwo Gerontologiczne

Tabela 1. Epidemiologia bezdechów śródsennych [7]

Table 1. The sleep apnea epidemiology [7]

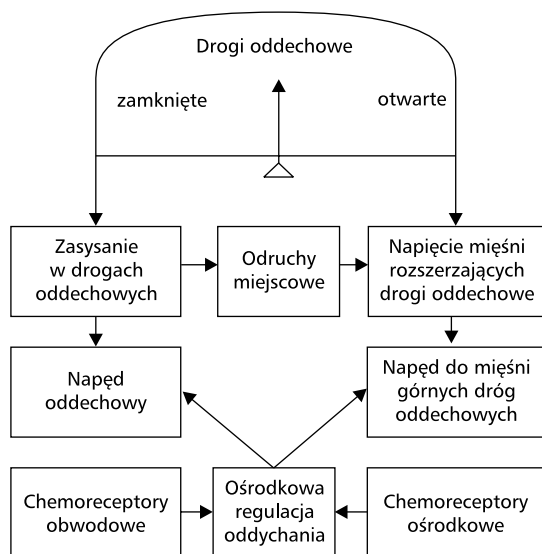
Populacja	Kryteria diagnostyczne	Występowanie (%)
Amerykanie w średnim wieku	AHI > 5 i EDS	4
Amerykanki w średnim wieku	AHI > 5 i EDS	2
Australijczycy w średnim wieku	AHI > 15	≥ 5,7
Australijki w średnim wieku	AHI > 15	≥ 1,2
Australijczycy	AHI > 5 i EDS	≥ 3
Włosi	AHI > 10	2,7
Finowie w średnim wieku	ODI > 10	1
Izraelczycy	AI > 5	≥ 1
Islandki w średnim wieku	Chrapanie + EDS + AHI ≥ 30	≥ 2,5
Amerykanie i Amerykanki w wieku > 65 lat	AI > 5	24

Objaśnienia skrótów w tekście.

odgrywa napięcie mięśni utrzymujących światło górnych dróg oddechowych i mechanizmy regulujące to napięcie podczas czuwania i podczas snu. Nie wyjaśniono, jaki jest wkład tych poszczególnych elementów w powstawanie obturacyjnego bezdechu sennego (ryc. 1).

Ciśnienie zasysania w górnych drogach oddechowych pojawiające się podczas wdechu jest przyczyną zapadania się górnych dróg oddechowych. W warunkach prawidłowych pozostają one otwarte, ponieważ aktywność mięśni rozszerzających górne drogi oddechowe przewyższa podciśnienie panujące wewnątrz tych dróg oddechowych wytwarzane podczas wdechu. Prawidłowy cykl oddechowy wymaga koordynacji między aktywnością mięśni wde-

chowych (przede wszystkim przepony) a aktywnością mięśni górnych dróg oddechowych. Charakterystyczną cechą mięśni rozszerzających górne drogi oddechowe podczas każdego cyklu oddechowego jest ich aktywacja poprzedzająca pobudzenie przepony. Taka kolejność aktywacji zabezpiecza górne drogi oddechowe przed zamknięciem się spowodowanym zasysającym działaniem podciśnienia wywołanego skurczem przepony. Nieprawidłowa koordynacja aktywności obu grup mięśniowych może upośledzać drożność górnych dróg oddechowych. Jeżeli przeponę określimy umownie jako „pompę wdechową”, to możemy powiedzieć, że aktywacja mięśni górnych dróg oddechowych wyprzedza aktywację pompy wdechowej. Jeśli ta kolejność nie jest zachowana, to wzrasta prawdopodobieństwo wystąpienia obturacji w obrębie górnych dróg oddechowych [11]. Taka sekwencja pobudzeń jest utrzymywana podczas czuwania, również w fazie nREM snu, chociaż aktywacja mięśni rozszerzających światło górnych dróg oddechowych jest w tej fazie snu obniżona, podobnie jak podczas fazy REM snu [12]. W obu fazach zatem dochodzi do desynchronizacji aktywacji „pompy wdechowej” i mięśni górnych dróg oddechowych [8]. Zmniejszenie stosunku aktywacji mięśni górnych dróg oddechowych do aktywacji „pompy wdechowej” powoduje znaczny wzrost wdechowego oporu oddechowego [11]. Takie zjawisko jest również związane z wystąpieniem oddechowania periodycznego u ludzi [13]. Niektórzy badacze wiążą pojawienie się OSA z zaburzeniem oddechowej kontroli mięśni górnych dróg oddechowych podczas zapadania w sen [14].



Rycina 1. Schemat mechanizmów regulujących światło dróg oddechowych

Figure 1. Mechanisms of lumen regulation of the respiratory tract

Mięsień bródkowo-językowy — rozszerzający górne drogi oddechowe

Wśród wielu mięśni rozszerzających górne drogi oddechowe szczególną uwagę zwraca się na mięsień bród-

kowo-językowy (*m. genioglossus*). Jego aktywność kształtuje przednią ścianę gardła środkowego. Badania White'a i wsp. [15] wykazały, że pacjenci z OSA wykazują większą aktywność mięśnia bródkowo-językowego podczas czuwania w porównaniu z osobami zdrowymi. Aktywność ta ma charakter wdechowo-fazowy. Podobne obserwacje poczyniono u buldogów (tzw. psy brachiocefaliczne, u których występuje zwężenie górnych dróg oddechowych) [16]. Można byłoby zatem sądzić, że mechaniczne zwężenie górnych dróg oddechowych leży u podłoża występowania bezdechów obturacyjnych. Takie zwężenie wykazano jednak jedynie u części pacjentów. Aktywność mięśnia bródkowo-językowego kontrolują również receptory zlokalizowane w górnych drogach oddechowych, reagujące na zmiany ciśnienia panującego w drogach oddechowych — ujemne ciśnienie wewnątrz górnych dróg oddechowych za ich pośrednictwem prowadzi do odruchowego wzrostu aktywności mięśni rozszerzających górne drogi oddechowe [17, 18]. U ludzi wrażliwość tych receptorów znamienne obniża się podczas snu [15].

Na szczególną uwagę zasługują również mięśnie szkieletowe, podtrzymujące żuchwę w pozycji zamknięcia. Są to mięśnie żwacze, skroniowe i skrzydłowe przyśrodkowe. Często obserwuje się, że po zaśnięciu, kiedy spada napięcie mięśni szkieletowych, śpiący otwierają usta. Otwarcie żuchwy powoduje jej rotację i takie ustawienie, że język przesuwają się ku tyłowi, zwężając światło gardła środkowego. Dodatkowo bierne i czynne otwarcie ust hamuje aktywność mięśnia bródkowo-językowego [19]. Ten mechanizm odgrywa ważną rolę podczas żucia, chroni język przed ugryzieniem. Receptorami odruchu są proprioreceptory stawu skroniowo-żuchwowego.

Zwężenia na poziomie górnych dróg oddechowych

Wielu autorów zajmowało się określeniem dokładnej lokalizacji miejsca, w którym podczas snu u pacjentów z OSA dochodzi do zamknięcia dróg oddechowych. Badania Remmersa i wsp. [20] wykazały, że u połowy przebadanych pacjentów do zwężenia dochodziło na poziomie nosogardzieli, a u drugiej połowy w obrębie gardła środkowego lub dolnego. Według Pepina i wsp. [10] obturacja zaczyna się zawsze od gardła środkowego, a następnie może przechodzić do okolicy gardła dolnego i krtani. Autorzy ci sugerowali też, że nieprawidłowe ułożenie podniebienia miękkiego może przyczynić się do zwiększenia ciśnienia w okolicy gardła, nasilając tendencję do zamknięcia światła dróg oddechowych. Podniebienie miękkie działałoby zatem jak rodzaj „zatycki”

gardła środkowego. Są to zmiany czynnościowe. Występują one jeszcze wyraźniej, jeżeli obturacyjny bezdech senny rozwija się na podłożu anatomicznego zwężenia. Według Aldricha [7] procesy patologiczne prowadzące do powstania anatomicznego zwężenia na poziomie górnych dróg oddechowych i zarazem wystąpienia obturacji podczas snu można podzielić na kilka grup:

- obrzęk i zmiany zapalne błony śluzowej: alergia, zapalenie zatok, refluks żołądkowo-przełykowy;
- anatomiczne zniekształcenia żuchwy i gardła: zespół Pierre-Robina, zespół Crouzona, zespół Aperta, zespół Mobiusa;
- przerost języka, podniebienia miękkiego lub języczka: zespół Downa, niedoczynność tarczycy, akromegalia;
- naciek tkanek miękkich okolicy gardła: otyłość, zespół Cushinga, zespół Pradera-Willego, mukopolisacharydozy;
- inne zmiany w budowie gardła: powiększone migdałki podniebienne, guzy gardła;
- zabiegi chirurgiczne rozszczepu podniebienia lub prognacji;
- nieprawidłowości w obrębie podstawy czaszki: achondroplazja, reumatoidalne zapalenie stawów, zespół Klippela-Feila;
- wiotkość mięśni utrzymujących światło gardła i krtani: miopatie wrodzone, dystrofie mięśniowe, neuropatie nerwów czaszkowych, *miastenia gravis*, uszkodzenia motoneuronów, porażenie fałdów głosowych;
- zaburzenia koordynacji oddechu: zespół Shy-Dragera, uszkodzenia w obrębie pnia mózgu;
- zwiększenie podatności dróg oddechowych: zespół Marfana, laryngomalacja, tracheomalacja.

Zjawisko chrapania

Chrapanie jest zjawiskiem akustycznym, powstającym podczas snu w wyniku wibracji podniebienia miękkiego, przy niecałkowitym zamknięciu górnych dróg oddechowych [21]. Zgodnie z zasadami przepływu powietrza w drogach oddechowych należy oczekiwać, że zwężenie w obrębie górnych dróg oddechowych, czyli wzrost oporu, spowoduje, że podciśnienie panujące w drogach oddechowych w fazie wdechu będzie miało większą wartość. W miejscu zwężenia przy zwiększonej prędkości przepływu nabiera on burzliwego charakteru. Słup powietrza zaczyna drgać, wprawiając tym samym w drgania miękkie części gardła środkowego, a przede wszystkim podniebienie miękkie, ze względu na jego anatomiczną budowę. Podniebienie miękkie drga w kie-

runku do światła dróg oddechowych i w płaszczyźnie ich poprzecznego przekroju. Ten ruch drgający dodatkowo przenosi się na słup powietrza w drogach oddechowych w obu kierunkach. Modelem tego zjawiska może być sytuacja symulowanego chrapania podczas czuwania: według Cistulliego i Sullivana [8] należy wykonać natężony wdech nosem, przy otwartych ustach i rozluźnionych ścianach gardła środkowego. Miękkie ściany nozdrzy przednich zaczną się cyklicznie poruszać w odpowiedzi na falę ciśnienia powstającą w gardle środkowym. W podobny sposób zachowują się inne struktury w górnych drogach oddechowych: boczne ściany gardła będą zbliżały się do siebie i spotkają się w linii środkowej, wibracje przeniosą się także na język i nagłośnią, a zatem oscylacje wystąpią również w ścianach dróg oddechowych.

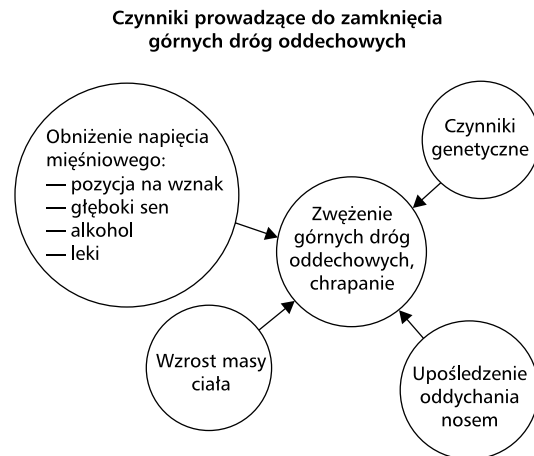
Czynniki nasilające chrapanie i występowanie obturacyjnych bezdechów sennych

Ryzyko zamknięcia światła górnych dróg oddechowych znacząco zwiększają:

- czynniki, prowadzące do zwiotczenia mięśni utrzymujących światło górnych dróg oddechowych:
 - pozycja na wznak (opadanie języka ku tyłowi i upośledzenie drożności górnych dróg oddechowych),
 - głęboki sen i spadek napięcia mięśni szkieletowych,
 - spożycie alkoholu;
- nadwaga i otyłość;
- niektóre leki, jak trankwilizatory, leki sedatywne, barbiturany;
- upośledzenie oddychania przez nos;
- predyspozycje rodzinne (ryc. 2).

Obturacyjny bezdech senny jako wskaźnik fizjologicznego starzenia się organizmu

Dane z piśmiennictwa sugerują, że wiele czynników ryzyka wystąpienia OSA i leżące u ich podstaw mechanizmy mogą być dobrym wskaźnikiem fizjologicznego procesu biologicznego starzenia się organizmu [21]. W tym sensie wiek biologiczny staje się niejako substytutem innych czynników ryzyka, które same w sobie są zależne od wieku — stanowią zatem pochodne biologicznego starzenia się. Przykładem takiego rozumowania może być masa ciała, która zwiększa się z wiekiem. W starszej populacji nadwaga lub otyłość są czynnikiem ryzyka OSA co najmniej w takim stopniu jak wiek badanych [4–6]. Wraz z wiekiem wzrasta również tendencja do zapadania się górnych dróg oddechowych. Może to wynikać z postępującej



Rycina 2. Czynniki ryzyka zamknięcia górnych dróg oddechowych

Figure 2. Risk factor of the upper respiratory tract obstruction

go wraz z wiekiem zmniejszania się napięcia mięśni szkieletowych, do których należy wspomniany już mięsień bródkowo-językowy (*m. genioglossus*) [22, 23]. Górne drogi oddechowe są punktem wyjścia wielu reakcji odruchowych. U zdrowych dorosłych w okresie czuwania podciśnienie w obszarze górnych dróg oddechowych wywołuje odruchowy wzrost aktywności mięśnia bródkowo-językowego [19]. Znieczulenie górnych dróg oddechowych niweluje tę reakcję u ludzi [18]. Jest prawdopodobne, że wraz z wiekiem może zmniejszać się reaktywność receptorów. Przykładem jest osłabienie czucia wibracji i testu dyskryminacji dwóch punktów w śluzówce jamy ustnej, występujące w starszym wieku [24]. Mechanoreceptory krtani wykazują dużą wrażliwość na wibracje [25]. Czy zmniejszenie aferentnej aktywności receptorów górnych dróg oddechowych wiąże się z wystąpieniem w przyszłości OSA? Dotychczasowe badania nie przyniosły jednoznacznej odpowiedzi na to pytanie.

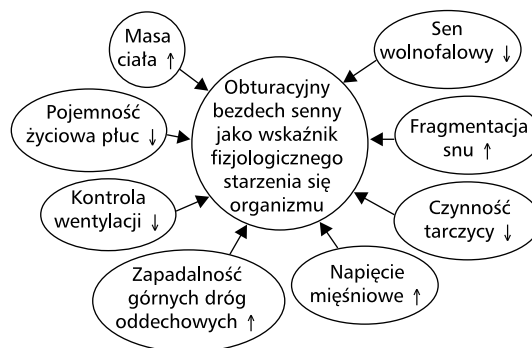
Można wymienić jeszcze inne czynniki charakterystyczne dla procesu starzenia się organizmu, które być może poprzedzają wystąpienie OSA. Obniżenie pojemności życiowej płuc, osłabienie odruchowych autonomicznych mechanizmów regulujących wentylację [26–29], zmiana struktury snu, osłabienie czynności tarczycy — to kolejne wskaźniki procesu starzenia się organizmu — potencjalne czynniki ryzyka OSA.

Poniższy schemat przedstawia potencjalne znaczenie fizjologicznych wskaźników biologicznego starzenia się organizmu jako czynników ryzyka obturacyjnego bezdechu sennego [30] (ryc. 3).

W obu powyższych schematach zwraca uwagę ostateczny „efektor” wszystkich czynników przyczynowo-

wych: górne drogi oddechowe — jako miejsce powstawania patologicznego zwężenia lub zamknięcia w OSA. Jeżeli światło górnych dróg oddechowych uznamy za wielkość regulowaną, to szczególną uwagę należy zwrócić na nieprawidłowości w zakresie funkcjonowania odruchowych mechanizmów regulacyjnych odpowiedzialnych za drożność górnych dróg oddechowych. Porównanie czynników prowadzących do zamknięcia górnych dróg oddechowych (ryc. 1) i potencjalnych czynników ryzyka OSA, zależnych od biologicznego wieku (ryc. 2), wykazuje wyraźne podobieństwa. Są to wręcz te same czynniki lub te same mechanizmy odruchowe. Zatem słuszne wydaje się stwierdzenie, że obturacyjny bezdech senny jest wskaźnikiem fizjologicznego starzenia się organizmu.

Potencjalne czynniki ryzyka OSA zależne od biologicznego wieku



Rycina 3. Wskaźniki starzenia się jako czynniki ryzyka obturacyjnego bezdechu śródsennego OSA
Figure 3. Aging indices as OSA risk factor

Streszczenie

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że częstość obturacyjnych bezdechów sennych (OSA) rośnie wraz z wiekiem, zwiększając ryzyko pojawienia się chorób układu krążenia oraz śmiertelność w następstwie wypadków przy pracy i wypadków komunikacyjnych. Wszyscy badacze stwierdzają, że wiek 40–60 lat to okres najczęstszego występowania OSA u mężczyzn. Uwzględniając zmiany anatomiczne i czynnościowe w zakresie mechanizmów regulacyjnych, zachodzące wraz z wiekiem, sformułowano hipotezę, że OSA może być procesem patologicznym, rozwijającym się w wyniku fizjologicznego starzenia się organizmu.

słowa kluczowe: bezdech obturacyjny, sen, starzenie się, wiek, płuć

PIŚMIENNICTWO

- Zieliński J., Koziej M., Mańkowski M.: *Zaburzenia oddychania w czasie snu*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1996.
- Cirignotta F., D'Allessandro R., Partinen M. i wsp.: *Prevalence of every night snoring and obstructive sleep apnoeas among 30-69-year-old men in Bologna, Italy*. Acta Neurol. Scand. 1989; 79: 366–372.
- Gislason T., Almqvist M., Eriksson G., Taube A., Boman G.: *Prevalence of sleep apnea syndrome among Swedish men: an epidemiological study*. J. Clin. Epidemiol. 1988; 41: 571–576.
- Schmidt-Nowara W.W., Coultas D.B., Wiggins C., Skipper B.E., Samet J.M.: *Snoring in a Hispanic-American population: Risk factors and association with hypertension and other morbidity*. Arch. Intern. Med. 1990; 150: 597–600.
- Ancoli-Israel S., Kripke D.F., Klauber M.R. i wsp.: *Periodic limb movements in sleep in community-dwelling elderly*. Sleep 1991; 14: 496–500.
- Phillips B.A., Berry D.T.R., Schmitt F.A. i wsp.: *Sleep disordered breathing in the healthy elderly: clinically significant?* Chest 1992; 101: 345–349.
- Aldrich M.S.: *Sleep medicine*. CNS Oxford University Press, Oxford 1999.
- Cistulli P. A., Sullivan C. E.: *Pathophysiology of sleep apnea*. W: Saunders N.A., Sullivan C.E. (red.). *Sleep and breathing*. Wyd. 2. Marcel Dekker Inc. 1994: 405–448.
- Suratt P.M., McTier R.F., Frndley L.J. i wsp.: *Changes in breathing and the pharynx after weight loss obstructive sleep apnea*. Chest 1987; 92: 631–637.
- Pepin J.L., Ferretti G., Veale D., Romand P. i wsp.: *Somnography, computed tomography, and cephalometry in the assessment of the airway in obstructive sleep apnea*. Thorax 1992; 47: 150–156.
- Hudgel D.W., Chapman K.R., Faulks C., Hendricks C.: *Changes in inspiratory muscle electrical activity and upper airway resistance during periodic breathing induced by hypoxia during sleep*. Am. Rev. Respir. Dis. 1987; 135: 899–906.
- Goh A.S., Issa F.G., Sullivan C.E.: *Upper airway dilating forces during wakefulness and sleep in dogs*. J. Appl. Physiol. 1986; 61: 2148–2155.
- Onal E., Burrows D.L., Hart R.H., Lopata M.: *Induction of periodic breathing during sleep causes upper airway obstruction in humans*. J. Appl. Physiol. 1986; 61: 1438–1443.
- Kruger J., Kurtz D.: *EEG changes before and after apnea*. W: Guilleminault C., Dement W.C., Liss A.R. (red.). *Sleep apnea syndromes*. New York 1978: 161–177.
- White D.P., Douglas N.J., Pickett C.K. i wsp.: *Sleep deprivation and the control of ventilation*. Am. Rev. Respir. Dis. 1980; 122: 899–908.
- Mezzanotte W.S., Tangel D.J., White D.P.: *Waking genioglossal electromyogram in sleep apnea patients versus normal controls (a neuromuscular compensatory mechanism)*. J. Clin. Invest. 1992; 89: 1571–1579.
- Horner R. L., Innes J.A., Guz A.: *Evidence for reflex upper airway dilator muscle activation by sudden negative airway pressures in man*. J. Appl. Physiol. 1991; 436: 15–29.
- Horner R.L., Innes J.A., Holden H.B., Guz A.: *Afferent pathway(s) for pharyngeal dilator reflex to negative airway pressure in man: a study using upper airway anaesthesia*. J. Physiol. (Lond.) 1991; 436: 31–44.
- Sauerland E.K., Mizuno N.: *A protective mechanism for the tongue: suppression of genioglossus activity induced by stimulation of the trigeminal proprioceptive afferents*. Experimentia 1970; 26: 1226–1227.

20. Remmers J.E., Lanouis S., Feroah T., Whitelaw W.A.: *Mechanics of the pharynx in patients with obstructive sleep apnea*. W: Issa F.G., Suratt P.M., Remmers J.E. (red.). *Sleep and respiration*. Wiley-Liss, New York 1990: 261–271.
21. Pising W.: *Schnarchen*. Hipokrates Verlag, Stuttgart 1988.
22. Bliwise D.L.: *Chronologic age, physiologic age and mortality in sleep apnea*. *Sleep* 1996; 19: 275–276.
23. Crow H.C., Ship J.A.: *Tongue strength and endurance in different aged individuals*. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 1996; 51: M247–M250.
24. Calhoun K.H., Gibson B., Hartley L. i wsp.: *Oral sensation and aging*. W: Kuna S.T., Suratt P.M., Remmers J.E. (red.). *Sleep and respiration in aging adults*. Elsevier Science, New York 1991: 215–228.
25. Davis P. J., Nail B. S.: *Quantitative analysis of laryngeal mechanosensitivity in the cat and rabbit*. *J. Physiol. (Lond.)* 1987; 388: 467–485.
26. Klawe J.J., Tafil-Klawe M.: *Age-related response of the genioglossus muscle EMG-activity to hypoxia in humans*. *J. Physiol. Pharmacol.* 2003; 54 (supl. 1): 14–19.
27. Tafil-Klawe M., Klawe J.J.: *Role of nose breathing in genioglossus muscle response to hypoxia in older and younger subjects*. *J. Physiol. Pharmacol.* 2003; 54 (supl.1): 48–54.
28. Klawe J.J., Tafil-Klawe M., Sikorski W., Szajnoch W., Jeske K.: *Age-related circadian variations of cardiac and respiratory component of the carotid baroreflex in humans*. *J. Physiol. Pharmacol.* 2004; 55 (supl. 3): 83–88.
29. Tafil-Klawe M., Klawe J.J., Sikorski W., Drzewiecka B.: *Reflex respiratory responses to progressive hyperoxic hypercapnia and normocapnic hypoxia in normocapnic and hypercapnic obstructive sleep apnea patients*. *J. Physiol. Pharmacol.* 2004; 55 (supl. 3): 135–138.
30. Bliwise D.L.: *Normal aging*. W: Kryger M., Roth T., Dement W. (red.). *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Wyd. 3. W.B. Saunders Company, Philadelphia 2000: 26–42.