

Badania nad katecholaminami z perspektywy 40 lat

Catecholamines in Prospect of 40 Years of Research

W podziękę za wieloletnią współpracę artykuł jest dedykowany Prof. dr hab. med. Bożennie Wocial

Summary

The research on different clinical aspects of catecholamines carried out during 40 years in one academic medical institution is reviewed. The role of catecholamines in the pathogenesis of essential hypertension and some forms of secondary hypertension is discussed. Moreover, the significance of catecholamines in the pathophysiology of congestive heart failure and myocardial infarction is underlined.

key words: catecholamines, primary and secondary hypertension, congestive heart failure, myocardial infarction
Arterial Hypertension 2003, vol. 7, no 3, pages 197–202.

Spojrzenie z długiej perspektywy czasowej na rozwój badań w określonej dziedzinie wiedzy pozwala lepiej dostrzec trafność wyboru podjętego kierunku badań, a przede wszystkim ocenić ich wartość poznawczą i praktyczną.

Niniejszy artykuł ma na celu omówienie badań nad katecholaminami, prowadzonych przez ponad 40 lat w II Klinice Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Warszawie (przemianowanej w późniejszych latach na Katedrę i Klinikę Chorób Wewnętrznych i Nadciśnienia Tętniczego). Ograniczone ramy tego opracowania pozwalają przedstawić jedynie najważniejsze kierunki prowadzonych badań.

W 1956 roku z inicjatywy ówczesnego Kierownika Kliniki, wybitnego uczonego i klinicysty prof. Dymitra Aleksandrowa, została utworzona pracownia biochemiczna, zajmująca się oznaczaniem katecho-

lamin. Dużą pomoc w jej utworzeniu okazał prof. U.S. von Euler, odkrywca noradrenaliny, laureat Nagrody Nobla. Dzięki jego pomocy w Zakładzie Fizjologii *Karolinska Institutet* w Sztokholmie został skonstruowany fluorymetr, który przez wiele lat służył do oznaczania katecholamin. Przez wiele lat prof. Euler okazywał nam wiele życzliwej pomocy.

Kierownikiem pracowni od początku jej powstania jest prof. Bożenna Wocial — wybitnie uzdolniony biochemik, zajmujący się problematyką biochemii klinicznej. Jej talent, inwencja i oddanie pracy zadecydowały o stałym rozwoju pracowni, co umożliwiło prowadzenie szeroko zakrojonych badań nad katecholaminami.

Piszący te słowa miał możliwość w czasie swojej pracy w Zakładzie prof. Eulera zapoznać się z metodą fluorymetryczną oznaczania noradrenaliny i adrenaliny, którą wdrożono do praktyki klinicznej [1]. W kolejnych latach w pracowni doskonalono metody oznaczania noradrenaliny i adrenaliny, DOPA i dopaminy w moczu, we krwi i w tkankach. Wprowadzono metody oznaczania ich metabolitów, takich jak kwas wanilinomigdałowy, metoksykatecholaminy, 3-metoksy-4-hydroksyfenyloglikol, kwas homowanilinowy oraz 3,4-dihydroksyfenyloglikol. Wdrożono także metodę oznaczania we krwi beta hydroksylazy dopaminy, enzymu przekształcającego dopaminę do noradrenaliny [2–5].

Dzięki możliwości oznaczania amin katecholowych i ich metabolitów stworzono podstawy pełnej diagnostyki biochemicznej guza chromochłonnego [6–13]. W latach 1956–1998 doświadczenie kliniki oparto na obserwacji 174 chorych z guzem chromochłonnym. Oceniano przydatność diagnostyczną oznaczania poszczególnych katecholamin i ich metabolitów w moczu, we krwi, a także w płytkach krwi [14].

Oznaczanie amin katecholowych i ich metabolitów w tkance guza chromochłonnego w korelacji

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. med. Włodzimierz Januszewicz
ul. Prezydencka 3, 02–072 Warszawa

 Copyright © 2003 Via Medica, ISSN 1428–5851

z ich stężeniem we krwi, w moczu, a strukturą guza i charakterem nadciśnienia umożliwiło głębsze poznanie zróżnicowanego charakteru aktywności hormonalnej guza chromochłonnego [15].

Oznaczanie katecholamin po podaniu klonidyny i glukagonu, a także dobowego rytmu wydalania amin katecholowych i ich metabolitów z moczem, stanowiło cenne uzupełnienie diagnostyki pheochromocytoma [16, 17]. Podjęto też próbę oceny wartości diagnostycznej oznaczania DOPA, dopaminy i kwasu homowanilinowego w rozpoznawaniu złośliwego charakteru guza chromochłonnego [18]. Nie można również pominąć prac poświęconych ocenie wpływu katecholamin na zmiany elektrokardiograficzne i echokardiograficzne u chorych z pheochromocytoma [19–22]. Należy w tym miejscu dodać, że bogate doświadczenie kliniki z omawianą postacią nadciśnienia, wywołanego nadmiernym wytwarzaniem przez guz katecholamin, zawarto w monografii pod tytułem *Guzy chromochłonne* (I wyd. 1981, II wyd. 2000) oraz w monografiach *Nadciśnienie hormonalne* (1997) i *Nadciśnienie neurogenne* (1998) [23–25].

W klinice prowadzono także badania nad rolą układu współczulnego w patogenezie innych postaci nadciśnienia wtórnego [26–29]. U chorych z pierwotnym hiperaldosteronizmem, wywołanym gruczolakom kory nadnerczy, wykazano zwiększone wydalanie dopaminy i adrenaliny z moczem w porównaniu z grupą kontrolną [26]. Stwierdzono dodatnią korelację między wydalaniem adrenaliny a stężeniem potasu w moczu, co mogło sugerować, że utrata potasu może wpływać na zwiększoną syntezę lub uwalnianie adrenaliny. Stężenie adrenaliny we krwi nie ulegało zmianie po pionizacji, co wskazywało na zmienioną reaktywność układu współczulno-nadnerczowego u tych chorych. Ponadto zaobserwowano, że u chorych z nadciśnieniem naczyniowonerkowym stężenie dopaminy w moczu było obniżone [28].

Wiele prowadzonych w klinice prac dotyczyło udziału katecholamin w patogenezie nadciśnienia tętniczego pierwotnego. Miały one charakter badań zarówno klinicznych, jak i doświadczalnych [29–33].

Wykazano, że u 9,3% badanych chorych z nadciśnieniem pierwotnym wydalanie noradrenaliny z moczem było zwiększone, a u 6,3% chorych obniżone. Wydalanie metabolitów katecholamin kształtowało się odmiennie u chorych z nadciśnieniem pierwotnym, różniących się wydalaniem noradrenaliny. Mianowicie, u chorych z nadciśnieniem pierwotnym, u których wydalanie noradrenaliny było zwiększone, wydalanie metoksykatecholamin było największe, natomiast u chorych ze zmniejszonym wydalaniem noradrenaliny było ono najmniejsze. Inaczej kształtowało się wydalanie kwasu wanilino-

migdałowego, które było najniższe u chorych ze zwiększonym wydalaniem noradrenaliny z moczem.

Wysunięto sugestię, że populacja chorych z nadciśnieniem pierwotnym jest niejednorodna pod względem aktywności współczulnej. Wykazano również, że w części przypadków nadciśnienia pierwotnego wydalanie 3-metoksy-4-hydroksyfenyloglikolu z moczem jest wzmożone. Związek ten częściowo pochodzi z przemiany noradrenaliny w mózgu. W pewnym stopniu może więc odzwierciedlać metabolizm amin katecholowych w mózgu.

Godne odnotowania są badania, które wykazały zwiększone stężenie noradrenaliny i adrenaliny w osoczu u chorych z nadciśnieniem tętniczym granicznym w spoczynku, a także nadmierny ich wzrost po pionizacji w porównaniu z osobami normotensyjnymi [34, 35]. Przytoczone badania sugerują, że nadciśnienie tętnicze graniczne, uważane za wczesny okres historii naturalnej nadciśnienia pierwotnego, cechuje się wzmożoną aktywnością układu współczulno-nadnerczowego. Trzeba zaznaczyć, że u chorych z nadciśnieniem granicznym stwierdzono również zwiększone stężenie we krwi dopaminy, bezpośredniego prekursora noradrenaliny [36].

Interesujących wyników dostarczyły badania przeprowadzone w grupie chorych z nadciśnieniem pierwotnym z różną aktywnością reninową [37].

Najwyższe wydalanie noradrenaliny z moczem stwierdzono u chorych z wysoką aktywnością reninową osocza, a najniższe wydalanie noradrenaliny i adrenaliny u chorych charakteryzujących się niską aktywnością tego enzymu. Wydalanie dopaminy było najniższe u chorych z niską aktywnością reninową i najwyższe u chorych z wysoką aktywnością reninową. Wydalanie adrenaliny było wyższe w grupie chorych z wysoką reniną. Należy podkreślić, że u chorych z wysoką reniną obserwowano podwyższone wartości glukozy, insuliny i trójglicerydów oraz obniżoną aktywność fibrynolityczną w porównaniu z chorymi z niską aktywnością reniny. Uzyskane wyniki zasługują na uwagę w świetle hipotezy Laragh i wsp., popartej wieloletnimi badaniami, wskazującymi, że chorzy z nadciśnieniem tętniczym i różną aktywnością reninową wykazują różnice w przebiegu nadciśnienia i częstości powikłań sercowo-naczyniowych.

Interesujących danych dostarczyły badania prowadzone na modelu nadciśnienia tętniczego genetycznie uwarunkowanego — szczurów SHR (*spontaneously hypertensive rats*) [38–40]. Stwierdzono wyższe stężenie noradrenaliny i adrenaliny we krwi u tych zwierząt niż u szczurów z prawidłowymi wartościami ciśnienia. Wykazano także u szczurów SHR zmieniony metabolizm katecholamin w obrębie mózgu, serca i nadner-

czy. Powyższe obserwacje sugerują udział wzmożonej aktywności układu współczulno-nadnerczowego w rozwoju nadciśnienia u szczurów z genetycznie uwarunkowanym nadciśnieniem tętniczym.

Kontynuując badania nad rolą czynnika nerwowego w etiopatogenezie nadciśnienia tętniczego, badano wpływ stresu psychicznego u chorych z nadciśnieniem pierwotnym na wydalanie z moczem katecholamin i ich metabolitów. W tym celu zastosowano test arytmetyczny Kraepplina, połączony z wpływem hałasu [41].

Zarówno u chorych z nadciśnieniem pierwotnym, jak i u zdrowych osób stwierdzono pod wpływem stresu wzrost wydalania noradrenaliny i adrenaliny z moczem oraz obniżenie wydalania dopaminy. Wzrastało także wydalanie z moczem 3-metoksy-4-hydroksyfenyloglikolu. Uzyskane wyniki nie wykluczają możliwości udziału wpływu stresu na rozwój nadciśnienia tętniczego.

W świetle złożonej współzależności między ośrodkowym układem nerwowym i nadciśnieniem wpływ stresu może zależeć od charakteru bodźca psychicznego, czasu trwania jego działania i indywidualnej reakcji.

Interesujących wyników dostarczyła retrospektywna analiza 281 chorych z nadciśnieniem pierwotnym, dotycząca zależności między wydalaniem adrenaliny z moczem a częstością powikłań sercowo-naczyniowych [41]. Wyodrębniono grupy chorych z prawidłowym, wysokim i niskim wydalaniem adrenaliny. Stwierdzono, że częstość zawału serca i choroby wieńcowej była największa wśród chorych z podwyższonym wydalaniem adrenaliny.

Należy wspomnieć również o badaniach, w których wykazano zwiększone wydalanie adrenaliny i podwyższone jej stężenie we krwi u normotensyjnego potomstwa z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku nadciśnienia w porównaniu z osobami z ujemnym wywiadem [43]. Może to świadczyć o predyspozycji genetycznej do rozwoju nadciśnienia tętniczego.

Nierzadko obserwacja kliniczna chorego pozwala prześledzić mechanizmy patofizjologiczne, leżące u podłoża choroby. W tym kontekście należy wymienić obserwację chorej z samoistną hipotonią ortostatyczną [44], u której stwierdzono zmniejszenie stężenia noradrenaliny i obniżoną aktywność β -hydroksylazy dopaminy we krwi. Wydalanie z moczem noradrenaliny, DOPA, dopaminy i metoksykatecholamin było obniżone. Rytm dobowy wydalania noradrenaliny z moczem był zniesiony. Stwierdzane zmiany humoralne wskazywały na wybitne upośledzenie aktywności współczulnej, uniemożliwiające fizjologiczną adaptację ciśnienia krwi do pozycji stojącej.

Spśród badań nad znaczeniem patofizjologicznym katecholamin w innych stanach chorobowych na szcze-

gólną uwagę zasługują opublikowane pod koniec lat 60. badania, w których wykazano zwiększone wydalanie noradrenaliny z moczem u chorych z zaawansowanymi objawami niewydolności serca w porównaniu z chorymi z przewlekłą chorobą serca bez jawnych cech niewydolności i zdrowymi osobami [45].

U chorych z wadą serca w okresie jawnej niewydolności serca stwierdzono obniżenie zawartości noradrenaliny w skrawkach uszka lewego przedsionka w porównaniu z chorymi z wadą serca bez objawów niewydolności serca.

W latach 60. w klinice zapoczątkowano badania nad zachowaniem się katecholamin i ich metabolitów w zawale serca [46–53].

U chorych ze świeżym zawałem serca wykazano wzrost wydalania z moczem noradrenaliny i adrenaliny w czasie pierwszych dni po zawale. Średnie wydalanie noradrenaliny było podwyższone w ciągu pierwszych 5 dni, przy czym najwyższe wartości stwierdzano w czasie pierwszych 2 dni. Średnie wydalanie adrenaliny było wyższe w pierwszych dniach choroby, nie przekraczało jednak górnej granicy normy.

Stwierdzono wyraźny związek między stopniem wzrostu wydalania poszczególnych katecholamin a obrazem klinicznym zawału serca i charakterem towarzyszących mu powikłań [46].

Największy i najdłużej utrzymujący się wzrost stężenia katecholamin obserwowano u chorych z zawałem powikłanym wstrząsem, ostrą niewydolnością lewej komory i zaburzeniami rytmu. U niektórych chorych można było prześledzić wyraźną zbieżność czasową między wzrostem wydalania noradrenaliny lub adrenaliny a spadkiem ciśnienia krwi i zaburzeniami rytmu.

W kolejnych badaniach prowadzonych w klinice wykazano wzrost wydalania dopaminy oraz jej metabolitu — kwasu homowanilinowego w ostrym okresie zawału serca [47]. Wykazano też zwiększone wydalanie z moczem DOPA — bezpośredniego prekursora dopaminy u chorych w ostrej fazie zawału serca. W odróżnieniu od katecholamin wydalanie to było wyższe u chorych z niepowikłanym zawałem niż u chorych z zawałem serca o powikłanym przebiegu.

W innej pracy z tego kręgu tematycznego stwierdzono wzrost wolnych kwasów tłuszczowych we krwi w ostrym zawałe serca, przy czym obserwowano istotnie dodatnią korelację między stężeniem wolnych kwasów tłuszczowych i noradrenaliny w pierwszej dobie zawału [51].

Obecnie zagadnienia dotyczące roli katecholamin w niewydolności serca i zawale serca należą do kanonu współczesnej kardiologii. Przytoczone własne prace na ten temat były wówczas jednymi z pierwszych w piśmiennictwie światowym.

Na przestrzeni minionych lat podejmowano badania nad udziałem katecholamin w patogenezie innych stanów chorobowych [53–56]). Oceniano także wpływ różnych czynników fizjologicznych na zachowanie się katecholamin [56, 57]. Ważne znaczenie miała obserwacja, że palenie tytoniu powoduje znaczący wzrost stężenia noradrenaliny we krwi [58, 59]. Podjęto też próbę oceny wpływu aktywności fizycznej, rytmu dobowego oraz bodźca wzrokowego na wydalanie katecholamin z moczem [60]. Uzyskane wyniki potwierdziły istnienie dobowego rytmu wydalania noradrenaliny i adrenaliny z moczem. Wydalanie noradrenaliny i adrenaliny z moczem było wyraźnie mniejsze w nocy niż podczas dnia.

O wpływie aktywności fizycznej świadczą obserwacje, że wydalanie katecholamin z moczem było wyższe u pracowników w okresie pracy nocnej niż w czasie dnia, na który przypadła ich odpocznosc. U osób niewidomych nie stwierdzono różnic w wydalaniu noradrenaliny i adrenaliny między nocą i dniem. Wskazywało to na możliwość udziału bodźca wzrokowego w powstawaniu dobowych wahań wydalania katecholamin z moczem.

Warto wspomnieć, że już na początku lat 70. opracowano monografię pt. *Katecholaminy — rola w chorobach układu krążenia*. W dużym stopniu była ona oparta na bogatym doświadczeniu własnym autorów i zespołu kliniki [61].

Na zakończenie należy stwierdzić, że prowadzone badania stworzyły podstawy nowoczesnej diagnostyki guza chromochłonnego w naszym kraju. Dostarczyły także wielu dowodów, świadczących o znaczeniu katecholamin w patogenezie nadciśnienia tętniczego, a także o ich roli w patofizjologii innych stanów chorobowych układu sercowo-naczyniowego. Ważne znaczenie ma fakt, że nowoczesne, czułe metody badania układu współczulnego, takie jak mikroneurografia czy metody izotopowe, potwierdziły znaczenie wielu obserwacji, poczynionych w latach wcześniejszych.

Dziś z perspektywy wielu lat mogę w pełni ocenić wielki wkład prof. Bożenny Wocial we wspólnie prowadzone badania nad katecholaminami.

Autor pragnie podziękować prof. dr. hab. Marłowi Sznajdermanowi za cenne uwagi przy opracowaniu artykułu.

Streszczenie

W artykule omówiono różne kliniczne aspekty badań nad katecholaminami prowadzonymi przez okres 40 lat w jednej medycznej instytucji akademickiej. Omówiono rolę katecholamin i ich metaboli-

tów w patogenezie nadciśnienia pierwotnego i niektórych postaci nadciśnienia wtórnego. Ponadto podkreślono znaczenie katecholamin w patofizjologii niewydolności serca i zawału serca.

słowa kluczowe: katecholaminy, pierwotne i wtórne nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, zawał serca
Nadciśnienie Tętnicze 2003, tom 7, nr 3, strony 197–202.

Piśmiennictwo

1. Januszewicz W., Wocial B. O oznaczaniu adrenaliny i noradrenaliny w moczu metodą fluorometryczną według modyfikacji Eulera i Floding. *Endokr. Pol.* 1958; 71–80.
2. Januszewicz W., Wocial B. Ocena wartości oznaczania sumy metoksynoradrenaliny i metoksyadrenaliny w moczu w rozpoznawaniu przypadków nadciśnienia tętniczego wywołanego guzem chromochłonnym nadnerczy. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1962; 32: 1533–1541.
3. Wocial B. Wydalanie kwasu wanilinomigdałowego w moczu u chorych z nadciśnieniem tętniczym samoistnym i guzem chromochłonnym nadnerczy. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1963; 23: 161.
4. Wocial B. Wydalanie 3-metoksy-4-hydroksyfenyloglikolu z moczem u chorych z pheochromocytoma. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1976; 56: 535–541.
5. Wocial B., Januszewicz W., Siedlecki I. i wsp. Alterations in plasma dopamine-beta-hydroxylase and catecholamine concentration during surgical removal of pheochromocytoma. *Endokrinologie* 1982; 79: 131–139.
6. Wocial B., Januszewicz W. Urinary excretion of catecholamines and their metabolites in patients with pheochromocytoma. *Ann. Endocrinol. (Paris)* 1974; 35: 237–246.
7. Wocial B. Badania nad metabolizmem i znaczeniem diagnostycznym katecholamin u chorych z guzem chromochłonnym. *Rozprawa habilitacyjna.* AM Warszawa 1974.
8. Januszewicz W., Wocial B. Clinical and biochemical aspects of pheochromocytoma. Report of 110 cases *Cardiology* 1985; 72 (supl. 1): 131–136.
9. Berent H., Kuczyńska K., Wocial B. i wsp. Lipids and β -thromboglobulin in patients with pheochromocytoma. *J. Clin. Hypertens.* 1987; 3: 389–396.
10. Pruszczyk P., Januszewicz W., Feltynowski T. i wsp. Long term follow-up after surgical removal of pheochromocytoma observations in 61 patients. *Clin. Exper. Hypertens.* 1991; A13: 1179–1194.
11. Januszewicz W., Wocial B. Pheochromocytoma — the catecholamine dependent hypertension. *J. Physiol. Pharmacol.* 1995; 46: 285–295.
12. Wocial B., Januszewicz W., Gryglas P. i wsp. Ocena przydatności oznaczania katecholamin i ich głównych metabolitów w diagnostyce guzów chromochłonnych. *Przegl. Lek.* 1997; 54: 793–798.
13. Januszewicz W., Wocial B., Ignatowska-Świtalska H. i wsp. Alterations in plasma neuropeptide Y immunoreactivity and catecholamine levels during surgical removal of pheochromocytoma. *J. Hypertens.* 1998; 16: 543–547.
14. Berent H., Uchman B., Wocial B. i wsp. Platelet norepinephrine and epinephrine concentration in patients with pheochromocytoma. *Am. J. Hypertens.* 1990; 3: 618–621.
15. Barańska W., Wocial B., Januszewicz W. Ultrastructural and biochemical studies in pheochromocytoma. *Acta Physiol. Pol.* 1982; 33: 475–483.

16. Wocial B., Chojnowski K., Chodakowska J. i wsp. Test z klonidyną w rozpoznawaniu guza chromochłonnego. *Pol. Tyg. Lek.* 1991; 46: 641–625.
17. Wocial B. Rytm dobowy wydalania katecholamin i ich metabolitów u chorych z guzem chromochłonnym. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1977; 57: 43–49.
18. Januszewicz W., Wocial B., Januszewicz A. i wsp. Dopamine and DOPA excretion in patients with pheochromocytoma — diagnostic implications. *Blood Pressure* 2001; 10: 212–216.
19. Dąbrowska B., Feltynowski T., Januszewicz W. i wsp. Przegląd morfologicznych zmian elektrokardiogramu u 70 chorych z guzem chromochłonnym. *Kard. Pol.* 1988; 31 (supl. 2): 1–11.
20. Dąbrowska B., Feltynowski T., Wocial B. i wsp. Effect of removal of pheochromocytoma on diurnal variability of blood pressure, heart rhythm and excretion of catecholamines. *J. Hum. Hypertens.* 1990; 4: 397–399.
21. Dąbrowska B. i wsp. Heart rate variability before sudden blood pressure elevations or complex arrhythmias in pheochromocytoma. *J. Hum. Hypertens.* 1996; 10: 43–50.
22. Miśkiewicz Z., Dąbrowska B., Pasierski T. i wsp. Humoral determinants of the left ventricular function of pheochromocytoma patients. *Am. J. Noninvas. Cardiol.* 1994; 8: 167–170.
23. Januszewicz W., Wocial B., Sznajderman M., Januszewicz A. *Guz chromochłonny*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, wyd. II, Warszawa 2000.
24. Januszewicz W., Sznajderman M., Januszewicz A. (red.). *Nadciśnienie hormonalne*. Wyd. Naukowe PWN, Warszawa 1997.
25. Szczepańska-Sadowska E., Trzebski A., Januszewicz W., Januszewicz A. (red.). *Nadciśnienie neurogenne*. Wyd. Naukowe PWN, Warszawa 1988.
26. Bar-Andziak E., Wocial B., Ignatowska-Świtalska H. i wsp. Sympathetic activity in patients with aldosterone-producing adenoma. *J. Hypertens.* 1983; 1 (supl. 2): 266–268.
27. Wocial B., Januszewicz W., Chodakowska J., Feltynowski T. Wydalanie katecholamin i ich metabolitów w pierwotnym hiperaldosteronizmie i w zespole Cushinga. *Pol. Tyg. Lek.* 1978; 33: 629–631.
28. Januszewicz W., Wocial B. Urinary excretion of catecholamines and their metabolites in patients with renovascular hypertension. *Jap. Heart J.* 1978; 19: 468–478.
29. Januszewicz W., Wocial B. Katecholaminy a aktywność reninowa osocza w nadciśnieniu naczyniowo-nerkowym. *Kard. Pol.* 1973; 16: 279–288.
30. Januszewicz W., Wocial B. Wydalanie katecholamin i ich metabolitów z moczem u chorych z nadciśnieniem pierwotnym. *Pol. Tyg. Lek.* 1985; 40: 259.
31. Januszewicz W., Wocial B. DOPA, catecholamines and their metabolites in essential hypertension. *Clin. Sci. Mol. Med.* 1975; 48: 295–298.
32. Wocial B., Januszewicz W., Chodakowska J., Feltynowski T. Changes in the excretion of catecholamines and their metabolites in patients with essential hypertension during sodium intake restriction. *Cor. Vasa* 1981; 23: 222–228.
33. Wocial B., Jabłońska-Skwiecińska E., Chodakowska J. i wsp. Katecholaminy, prostaglandyny i poziom elektrolitów wewnątrzkomórkowych u chorych z nadciśnieniem tętniczym i niską aktywnością reninową osocza. *Kard. Pol.* 1987; 30: 545–554.
34. Chodakowska J. Stężenia krążących amin katecholowych — różnice między chorymi z granicznym i utrwalonym pierwotnym nadciśnieniem tętniczym. *Pol. Tyg. Lek.* 1986; 41: 937.
35. Chodakowska J., Nazar K., Wocial B. i wsp. Plasma catecholamines and renin activity in response to exercise in patients with essential hypertension. *Clin. Sci. Mol. Med.* 1975; 49: 511.
36. Bar-Andziak E. *Dopamina w granicznym i utrwalonym pierwotnym nadciśnieniu tętniczym*. Rozprawa habilitacyjna. AM Warszawa 1989.
37. Januszewicz W., Ciświcka-Sznajderman A., Wocial B. i wsp. Metabolic and hormonal studies in patients with essential hypertension. *Br. Heart J.* 1977; 39: 1205–1209.
38. Żukowska-Grójec Z., Wocial B., Chodakowska J. i wsp. Metabolism of 3-H catecholamines in the brain of spontaneous hypertensive rats (SHR) after running stress. *Acta Physiol. Pol.* 1980; 31: 613–622.
39. Żukowska-Grójec Z., Wocial B., Chodakowska J. i wsp. Metabolism of 3-H catecholamines in the heart and adrenals of SHR after running stress. *Acta Physiol. Pol.* 1981; 32: 159–167.
40. Wocial B., Chodakowska J., Januszewicz W. i wsp. Plasma noradrenaline and adrenaline concentrations and blood pressure at various stages of spontaneous hypertension in the rat (SHR). *Acta Med. Pol.* 1987; 28: 13–22.
41. Januszewicz W., Sznajderman M., Wocial B. i wsp. The effect of mental stress on catecholamines, their metabolites and plasma renin activity in patients with essential hypertension and in healthy subjects. *Clin. Sci.* 1979; 57: 229–231.
42. Januszewicz W., Wocial B., Sznajderman M. i wsp. Wydalanie adrenaliny a powikłania sercowo-naczyniowe u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym. *Pol. Tyg. Lek.* 1977; 32: 349–352.
43. Czarkowski M., Chojnowski K., Osikowska-Loksztejn M. i wsp. Zwiększona aktywność rdzenia nadnerczy u młodych mężczyzn z rodzinnym ryzykiem pierwotnego nadciśnienia tętniczego. *Kardiologia*. *Pol.* 1993; 38: 412–416.
44. Miśkiewicz Z., Feltynowski T., Majewska Z. i wsp. Samostanna hipotonia ortostatyczna. *Pol. Tyg. Lek.* 1982; 37: 863–865.
45. Januszewicz W., Wocial B. Wydalanie wolnej noradrenaliny, adrenaliny i kwasu wanilinomigdałowego z moczem u chorych z objawami niewydolności krążenia. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1969; 43: 1365.
46. Januszewicz W., Sznajderman M., Wocial B. i wsp. Urinary excretion of free norepinephrine and free epinephrine in patients with acute myocardial infarction in relation to its clinical course. *Am. Heart J.* 1968; 76: 345.
47. Januszewicz W., Sznajderman M., Wocial B. Catecholamines and their metabolites in myocardial infarction. Some observations concerning their relationships. *Cor. Vasa* 1974; 16: 244–250.
48. Sznajderman M., Januszewicz W., Wocial B. Urinary excretion of dopamine in complicated and uncomplicated myocardial infarction. *Eur. J. Cardiol.* 1974; 2: 29.
49. Wocial B., Januszewicz W., Sznajderman M. i wsp. The urinary excretion of dopa (dihydroxyphenylamine) in patients with acute myocardial infarction. *Clin. Chim. Acta* 1976; 66: 273–276.
50. Wocial B., Sznajderman M., Januszewicz W. i wsp. The urinary excretion of 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol in acute myocardial infarction. *Clin. Chim. Acta* 1979; 95: 517–520.
51. Sznajderman M., Januszewicz W., Ciświcka-Sznajderman M. i wsp. Wolne kwasy tłuszczowe i katecholaminy a przebieg kliniczny i odległe rokowanie w zawale serca. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1973; 50: 569–.
52. Sznajderman M., Januszewicz W., Wocial B. i wsp. Ciśnienie tętnicze a poziom katecholamin we krwi u chorych ze świeżym zawałem serca. *Kardiologia*. *Pol.* 1977; 20: 63–66.
53. Januszewicz W., Wocial B., Chlebus H. i wsp. Zachowanie się katecholamin we krwi w doświadczalnym zatorze tętnicy płucnej. *Kardiologia*. *Pol.* 1973; 16: 35–39.
54. Preibisz J. *Udział czynników humoralnych w patogenezie zatoru tętnicy płucnej*. W: Januszewicz W., Chlebus H. (red.). *Zator tętnicy płucnej*. PZWL, Warszawa 1974.

55. Januszewicz W., Sznajderman-Ciświcka M., Wocial B. Urinary excretion of catecholamines in fasting obese subjects. *J. Clin. Endocrinol. and Metab.* 1967; 130–133.
56. Jędrusik P. Dobowy rytm ciśnienia tętniczego i wybrane wskaźniki aktywności układu współczulno-nadnerczowego u bliźniąt monozygotycznych i dizygotycznych. Praca doktorska. Warszawa 2001.
57. Januszewicz W., Roszkowski I., Sznajderman M. i wsp. Wydalanie katecholamin i ich metabolitów z moczem w ciąży prawidłowej. *Pol. Tyg. Lek.* 1978; 33: 797–799.
58. Wocial B., Ciświcka-Sznajderman M., Januszewicz W. Wpływ palenia papierosów na zachowanie się poziomu katecholamin, wolnych kwasów tłuszczowych i kortyzolu w surowicy krwi. *Kard. Pol.* 1976; 19: 59–65.
59. Knypl K., Wocial B., Ignatowska-Świtalska H. i wsp. Wpływ palenia papierosów na ciśnienie tętnicze oraz wybrane wskaźniki humoralne u osób zdrowych i chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym. *Pol. Tyg. Lek.* 1986; 41: 1919–1923.
60. Januszewicz W., Wocial B. Wpływ pracy, rytmu dobowego oraz bodźca wzrokowego na wydalanie katecholamin z moczem. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1960; 30: 207–216.
61. Januszewicz W., Chlebus H., Sznajderman M., Wocial B. Katecholaminy — rola w chorobach układu krążenia. PZWL, Warszawa 1972.