

**OCENA WPLYWU MAŁYCH DAWEK –
NIETERAPEUTYCZNYCH – NA CZYNNOŚĆ
BIOELEKTRYCZNĄ MÓZGU U PACJENTÓW
NAPROMIENIANYCH W REJONIE GŁOWY I SZYI.
DONIESIENIE WSTĘPNE**

**EVALUATION OF THE EFFECT OF SMALL
NON-THERAPEUTIC DOSES ON BRAIN
BIOELECTRICAL ACTIVITY OF PATIENTS
IRRADIATED IN THE REGION OF HEAD AND NECK.
CASE REPORT**

**Magdalena Łukowiak¹, Karolina Jezierska^{2*}, Hanna Podraza², Wojciech Podraza²,
Mirosław Lewocki¹**

¹Zachodniopomorskie Centrum Onkologii w Szczecinie, Zakład Fizyki Medycznej,
71-730 Szczecin, ul. Strzałowska 22

²Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Zakład Fizyki Medycznej,
71-073 Szczecin, ul. Ku Słońcu 12

* e-mail: karo@pum.edu.pl

STRESZCZENIE

W ostatnich latach radiobiolodzy we współpracy z fizykami medycznymi i radioterapeutami próbują oszacować toksyczność małych dawek promieniowania jonizującego na zdrowe tkanki znajdujące się w sąsiedztwie obszarów ekspozowanych na wysokie dawki terapeutyczne. Poniższa praca jest próbą oszacowania wpływu małych dawek, w zakresie od 50 do 1000 cGy, na obszar mózgowia u pacjentów poddawanych radioterapii w obszarze głowy i szyi, na podstawie zapisu czynności bioelektrycznej mózgu zarejestrowanego przed i po leczeniu. W badaniu analizowane są dwa schematy napromieniania pacjentów techniką IMRT (ang. *Intensity-Modulated Radiation Therapy*), różniące się liczbą wiązek terapeutycznych oraz kątami ich wejścia.

Słowa kluczowe: radiobiologia, radioterapia, małe dawki promieniowania, elektroencefalografia, planowanie leczenia

ABSTRACT

In the last years, radiobiologists together with medical physicists and radiotherapeutists try to estimate the toxicity of low doses ionizing radiation on healthy tissue located near the regions exposed to high therapeutic doses. This work presents an attempt to examine the low doses ionizing radiation in range of 50 to 1000 cGy brain tissue in patients irradiated in head and neck region by exploiting the bioelectric brain signals registered

before and after the treatment. Two modes of Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT) irradiation, with various numbers of therapeutic beams and input angles, were analysed.

Keywords: radiobiology, radiotherapy, low radiation doses, electroencephalography, treatment planning

1. Wstęp

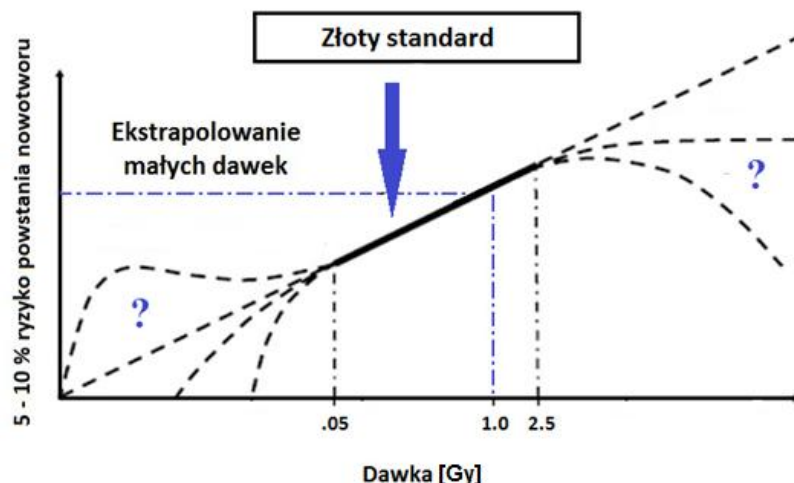
Wpływ małych dawek promieniowania X na organizm człowieka oraz konsekwencje z tym związane od lat budzą zainteresowanie radiobiologów, fizyków medycznych oraz lekarzy radioterapeutów. Istnieje kilka teorii opisujących zależność efektu biologicznego od dawki pochłoniętej przez organizm. Najbardziej powszechną teorią, stosowaną przede wszystkim w ochronie radiologicznej, jest liniowa teoria bezprogowego oddziaływania promieniowania (ang. *Linear No-Threshold*, LNT), wedle której, każda, nawet najmniejsza dawka, jest w stanie wywołać negatywny efekt w żywym organizmie.

W radioterapii pacjentów napromienianych w obszarze głowy i szyi standardem w ostatnich latach stały się wielopolowe techniki oparte o modulację intensywności dawki, takie jak IMRT (ang. *Intensity-Modulated Radiation Therapy*) i VMAT (ang. *Volumetric Modulated Arc Therapy*). Zastosowanie tych technik pozwala na lepsze dopasowanie obszaru wysokiej dawki do kształtu objętości tarczowych przy jednoczesnej ochronie narządów krytycznych, ale z drugiej strony zwiększa obszar tkanek zdrowych ekspozowanych na niskie dawki promieniowania, co zgodnie z założeniami teorii LNT prowadzi do wzrostu ryzyka wyindukowania zmian o podłożu nowotworowym [1, 2, 3, 4, 5, 6].

Pomimo wielu badań poszukujących korelacji pomiędzy miejscem pojawienia się zmiany a dawką, na którą dane miejsce było narażone podczas pierwszego cyklu radioterapeutycznego, problem zakresu małych dawek odpowiedzialnych za nieprawidłowości wywołane w tkankach niebędących celem terapeutycznym, pozostaje nadal nierozstrzygnięty.

Poniższa praca jest próbą oszacowania wpływu małych dawek nieterapeutycznych w zakresie od 50 do 1000 cGy, na obszar mózgowia u pacjentów poddawanych radioterapii w obszarze głowy i szyi (przy czym mózgowie nie jest celem terapii), na podstawie zarejestrowanego przed i po leczeniu zapisu czynności bioelektrycznej mózgu (badanie encefalograficzne EEG).

Dolna granica analizowanych dawek została przyjęta arbitralnie, mając na uwadze teorię prezentowaną przez Halla [7] (p. rys. 1), natomiast górną granicę stanowiła dawka maksymalna znajdująca się w sąsiedztwie mózgowia.

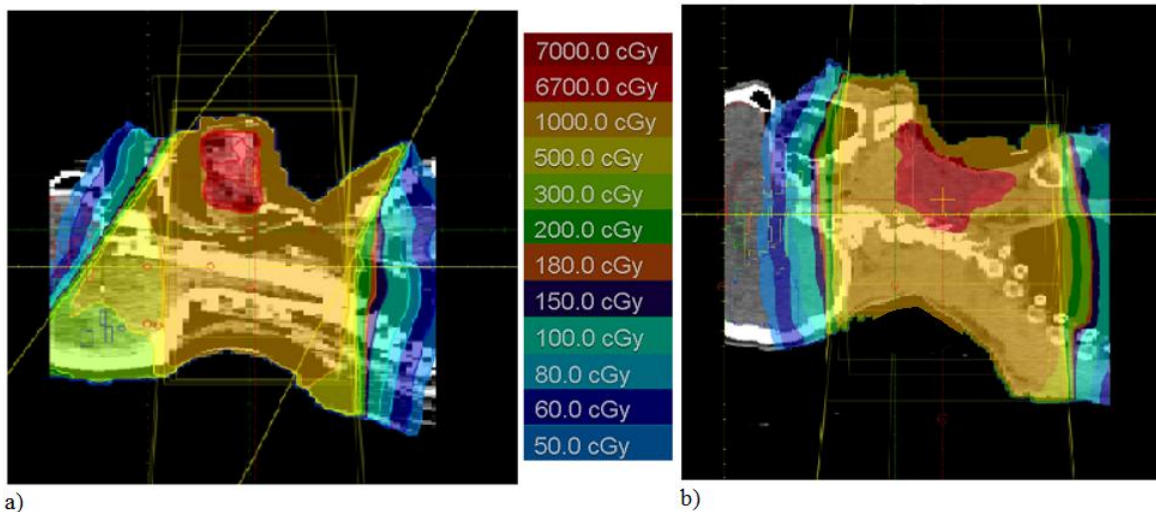


Rys. 1. Zakres małych dawek (oznaczone niebieską linią) oraz szacowane ryzyko wyindukowania nowotworu (oś rzędnych) w zależności od wielkości dawki (oś odciętych). Źródło: Opracowanie własne na podstawie [7]

Zgodnie z rysunkiem liniową teorię bezprogowego oddziaływania promieniowania na organizm żywy można odnieść jedynie do pewnego zakresu dawek: 0,05–2,5 Gy – tzw. złoty standard. Natomiast to, co dzieje się poniżej tego zakresu, jest trudne do oszacowania. Ryzyko może być

wyższe niż to ekstrapolowane na skutek zjawiska sąsiedztwa (ang. *bystander effect*) czy promieniowrażliwości osobniczej, bądź przeszacowane w przypadku dostosowania się organizmu do warunków narażenia [7].

W pracy rozpatrywany jest przypadek mózgowia, ponieważ znajduje się ono w pewnej odległości od obszaru zmienionego nowotworowo. W związku z tym, nie jest ono narażone na dawki graniczne z zakresu dawek tolerancji, a jedynie na zróżnicowane dawki pochodzące od promieniowania rozproszonego, których wielkość zależy od przyjętego schematu leczenia (p. rys. 2). W celu oceny toksyczności tych dawek, w badaniu przeanalizowano dwa plany leczenia różniące się liczbą i kątami padania wiązek terapeutycznych.



Rys. 2. Wielkość dawki rozproszonej w mózgowiu w zależności od wybranego planu leczenia. a) pacjent I, b) pacjent II.

Źródło: Obrazy z systemu planowania leczenia Prowess Panther, Zakład Fizyki Medycznej Zachodniopomorskie Centrum Onkologii w Szczecinie.

2. Materiał i metody

W badaniu przeanalizowano dane dwóch pacjentów zakwalifikowanych do leczenia radio-terapeutycznego w Zachodniopomorskim Centrum Onkologii w Szczecinie. Pacjenci zostali przyjęci do leczenia w dobrej kondycji fizycznej, z powodu zmiany nowotworowej zlokalizowanej w rejonie głowy i szyi. U obu pacjentów zastosowano podobny schemat leczenia: podanie dawki 70 Gy w 33 frakcjach (p. tab.1) skojarzone z chemioterapią. Pacjenci nie chorowali na epilepsję, nie przyjmowali leków przeciwobrzękowych i przeciwdrgawkowych, które mogłyby wpływać na zapis EEG. Obszary tarczowe oraz organy ryzyka zostały wyrysowane na obrazie, będącym fuzją obrazu klinicznego z rezonansu magnetycznego i tomografu komputerowego. Dodatkowo, wyrysowano mózgowie, które zostało podzielone na osiem obszarów: płat czołowy, skroniowy, potyliczny i ciemieniowy (każdy podzielony na lewą i prawą stronę).

Tabela 1. Informacje dotyczące realizowanego planu leczenia obu pacjentów analizowanych w badaniu.
DK oznacza kąt skreńcenia kolumny stołu terapeutycznego

		Pacjent I	Pacjent II
Rozpoznanie		Nowotwór dna jamy ustnej	Nowotwór gardła środkowego
Wiek		69 lat	65 lat
Przypisana dawka		70 Gy	70 Gy
Liczba frakcji		33	33
Technika planowania		IMRT	IMRT
Liczba użytych wiązek		10	9
Zakres kątów głowy użytych wiązek	DK= 0	135–255° z krokiem co 30°	135–255° z krokiem co 30°
	DK= 90	30°	-

Rozkład dawki obliczono i przeanalizowano w systemie planowania leczenia Prowess Panther przy użyciu algorytmu obliczeniowego Collapsed Cone Convolution Superposition. Obliczenia zostały wykonane w siatce obliczeniowej 2,9 mm. Jednorodność rozkładu dawki w obszarach tarczowych oceniono na podstawie kryteriów podanych w raporcie ICRU 83 (ang. *The International Commission on Radiation Units and Measurements 83 Report*) [8], natomiast wytyczne dotyczące ochrony tkanek prawidłowych zostały przyjęte zgodnie z zaleceniami QUANTEC (ang. *Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic*) [9]. Wielkość otrzymanej dawki przez poszczególne płaty mózgowia przedstawia tabela 2 i 3.

Tabela 2. Dawka otrzymana przez poszczególne płaty mózgowia u pacjenta I. Wartości D1, D2 i D5 przedstawiają wartości dawek otrzymanych przez odpowiednio: 1, 2 i 5 procent objętości poszczególnych płatów. W tabeli przedstawione są również wartości dawki minimalnej, średniej oraz maksymalnej otrzymanej przez płaty mózgowia

Organ ryzyka OR	płat skroniowy prawy	płat skroniowy lewy	płat czołowy prawy	płat czołowy lewy	płat ciemieniowy prawy	płat ciemieniowy lewy	płat potyliczny prawy	płat potyliczny lewy
objętość OR [cm ³]	123,7	121,2	107,6	102,5	65,1	65,8	79,6	97,3
D1 [cGy]	808,0	760,0	484,0	540,0	556,0	537,0	533,0	497,0
D2 [cGy]	776,0	720,0	394,0	471,0	532,0	521,0	515,0	486,0
D5 [cGy]	703,0	668,0	190,0	216,0	465,0	473,0	488,0	469,0
Dawka minimalna [cGy]	71,7	67,3	38,9	38,5	47,5	49,1	252,3	83,4
Dawka maksymalna [cGy]	892,9	846,7	622,6	635,4	597,5	585,0	592,3	570,5
Dawka średnia [cGy]	403,7	338,1	79,0	84,0	163,9	176,3	406,5	370,3

Tabela 3. Dawka otrzymaną przez poszczególne płaty mózgowia u pacjenta II. Wartości D1, D2 i D5 przedstawiają wartości dawek otrzymanych przez odpowiednio: 1, 2 i 5 procent objętości poszczególnych płatów. W tabeli przedstawione są również wartości dawki minimalnej, średniej i maksymalnej otrzymanej przez płaty mózgowia

Organ ryzyka OR	płat skroniowy prawy	płat skroniowy lewy	płat czołowy prawy	płat czołowy lewy	płat ciemieniowy prawy	płat ciemieniowy lewy	płat potyliczny prawy	płat potyliczny lewy
objętość OR [cm ³]	155,0	140,4	97,5	92,9	50,5	52,3	72,3	72,6
D1 [cGy]	134,0	136,0	58,0	55,0	43,0	44,0	89,0	94,0
D2 [cGy]	120,0	109,0	55,0	52,0	42,0	43,0	87,0	91,0
D5 [cGy]	101,0	96,0	51,0	49,0	42,0	42,0	81,0	84,0
Dawka minimalna [cGy]	29,9	33,7	15,8	21,1	27,7	24,7	30,1	26,8
Dawka maksymalna [cGy]	158,9	167,3	59,4	58,5	43,9	45,1	94,4	98,9
Dawka średnia [cGy]	63,0	61,0	34,1	35,0	35,6	34,4	52,4	51,4

Weryfikacja dozymetryczna planu leczenia została przeprowadzona przy użyciu matrycy pomiarowej Matrix Evolution firmy IBA oraz programu OmniPro. Napromienianie pacjentów zrealizowano na akceleratorze liniowym Artiste firmy Siemens. Weryfikacja ułożenia pacjentów odbywała się za pomocą dwóch ortogonalnych zdjęć portalowych, wykonanych przez sześć pierwszych dni, a następnie z częstotliwością raz w tygodniu.

Pierwszego i ostatniego dnia radioterapii, odpowiednio przed i po podaniu pierwszej i ostatniej frakcji promieniowania, u obu pacjentów przeprowadzono badania EEG. Rejestracja odbywała się w pozycji leżącej, w bezruchu, w stanie czuwania, przy oczach zamkniętych, przez około 20 minut. Do badania użyto 19-kanalowego aparatu Digi Track System firmy Elmiko. Elektrody rozmieszczono zgodnie z systemem 10-20, zalecanym przez Międzynarodową Federację Neurofizjologii Klinicznej IFCN: 19 elektrod (osiem elektrod nad każdą półkulą, trzy elektrody w linii pośrodkowej oraz jedna referencyjna umieszczona na czole). Badania wykonywała ta sama, przeszkolona osoba. Analizy przestrzennej zapisu dokonywał doświadczony neurolog, specjalista z dziedziny neurofizjologii. Dodatkowo przeprowadzono analizę spektralną FFT (szybka transformata Fouriera) otrzymanych danych. Do analizy spektralnej brano pod uwagę jedynie odcinki zapisu pozbawione artefaktów, trwające przynajmniej 5 s. Normalność rozkładu danych zbadano przy pomocy testu Shapiro-Wilka. Gdy rozkład był normalny, do analizy danych zastosowano test t-Studenta, w przeciwnym przypadku test kolejności par Wilcoxon (Statistica 10). Wyniki uznano za istotne dla wartości $p < 0,05$.

Badania zostały przeprowadzone w ramach projektu: „Wpływ promieniowania X na zapis EEG u pacjentów poddanych radioterapii w obszarze głowy i szyi”, który realizowany jest za Zgodą Komisji Bioetycznej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie nr KB-0012/37/12, uzyskaną dnia 02.04.2012 roku oraz za świadomą zgodą leczonych pacjentów.

3. Analiza wyników

W wyniku analizy przestrzennej zapisu EEG pierwszego pacjenta (pacjent I) przed rozpoczęciem radioterapii, ustalono, że zapis był zróżnicowany przestrzennie, a czynność podstawowa była prawidłowa oraz składała się z fal alfa o częstotliwości 9–10 Hz i amplitudzie do 45 μ V. Reakcja zatrzymania była wyrażona. W odprowadzeniach czołowych zarejestrowano niskonapięciowy rytm fal beta. Po zakończeniu terapii zapis badania EEG oceniono ponownie jako zróżnicowany przestrzennie, zmodyfikowany narzutem niskonapięciowej czynności szybkiej (beta). Czynność podstawowa prawidłowa składała się również z fal alfa o częstotliwości 9–10 Hz i amplitudzie do 25 μ V, a reakcja

zatrzymania była wyrażona. W odprowadzeniach czołowych nadal rejestrowano niskonapięciowy rytm fal beta.

Interpretacja zapisu badania EEG drugiego pacjenta (pacjent II) wykazała, że przed rozpoczęciem leczenia zapis był zróżnicowany przestrzennie, a czynność podstawowa była prawidłowa i składała się z fal alfa o częstotliwości 9–10 Hz i amplitudzie do 45 μ V. Reakcja zatrzymania była wyrażona. W odprowadzeniach czołowych zarejestrowano niskonapięciowy rytm fal beta. Po podaniu ostatniej frakcji terapeutycznej zapis pozostał zróżnicowany przestrzennie, z czynnością podstawową prawidłową, składającą się z fal alfa o częstotliwości 9–10 Hz i amplitudzie do 45 μ V. Reakcja zatrzymania również była wyrażona, a w odprowadzeniach czołowych zarejestrowano niskonapięciowy rytm fal beta.

Tabele 4 i 5 prezentują wyniki analizy spektralnej FFT odpowiednich zapisów EEG. Dane przedstawiają różnice w procentowym udziale podstawowych częstotliwości fal w analizowanym zapisie EEG przed i po radioterapii. Wartości w nawiasie nie są istotne statystycznie. Wartości dodatnie oznaczają, że udział poszczególnych fal w zapisie jest mniejszy po sesji terapeutycznej niż w dniu podania pierwszej frakcji i odwrotnie. Analiza spektralna FFT wyników badań EEG pacjenta I sugeruje zmiany w czynności bioelektrycznej mózgu po zastosowanym leczeniu w obydwu półkulach, większe po stronie prawej (p. tab. 4). W przypadku pacjenta II zaobserwowano zmiany w zapisie EEG po zastosowanym leczeniu, także w obydwu półkulach, jednak większe po stronie lewej (p. tab. 5).

Tabela 4. Różnice w procentowym udziale podstawowych częstotliwości fal w analizowanym zapisie EEG przed i po radioterapii u pacjenta I. Przedstawiono jedynie wartości powyżej 10%. Wartości są istotne statystycznie

Badany obszar Lokalizacja elektrod	Różnice w procentowym udziale częstotliwości fal [%]			
	DELTA	THETA	ALPHA	BETA
Czołowy prawy Fp2-F8	30%	-32%		
Czołowo-skroniowy prawy F8-T4	30%	-31%		
Czołowo- centralny prawy F4-C4	11%			-11%
Skroniowy prawy T4-T6			14%	
Skroniowy lewy T3-T5			22%	-17%
Czołowo- centralny lewy F3-C3				-16%
Centralno- ciemieniowy lewy C3-P3			14%	-12%

Tabela 5. Różnice w procentowym udziale podstawowych częstotliwości fal w analizowanym zapisie EEG przed i po radioterapii u pacjenta II. Przedstawiono jedynie wartości powyżej 10%. Wartości są istotne statystycznie

Badany obszar Lokalizacja elektrod	Różnice w procentowym udziale częstotliwości fal [%]			
	DELTA	THETA	ALPHA	BETA
Czołowy prawy Fp2-F8	-11%	-24%		35%
Czołowo-skroniowy prawy F8-T4		-19%		26%
Skroniowy lewy T3-T5				-15%
Skroniowo-potyliczny lewy T5-O1			11%	
Czołowo-centralny lewy F3-C3	-11%			
Centralno-ciemieniowy lewy C3-P3			11%	
Centralny tylny Cz-Pz				-14%

4. Wnioski

W przypadku obydwóch pacjentów, na podstawie analizy przestrzenno-wzrokowej stwierdzono, że zapisy zarejestrowane przed, jak i po sesji radioterapeutycznej mieszczą się w granicach normy. Jednakże elektroencefalogram jest zapisem na tyle złożonym i dostarczającym tak wielu informacji, że do oceny zapisu EEG, oprócz standardowo stosowanego podejścia przestrzenno-wzrokowego, użyto dodatkowo analizy spektralnej FFT. Analiza taka jest już wykorzystywana do pełniejszej interpretacji sygnałów bioelektrycznych, takich jak elektrokardiogram czy zapis badania pulsoksymetrycznego [10, 11, 12, 13, 14].

Wyniki analizy FFT sygnalizują pewne zmiany w zapisie EEG, które wystąpiły po ekspozycji na małe dawki promieniowania X. W przypadku obu badanych pacjentów zauważalne są dość wysokie wartości różnic w procentowym udziale poszczególnych fal w płacie czołowym, mimo że płaty te nie były narażone na tak wysoką dawkę, jak płaty skroniowe czy potyliczne.

Prezentowana praca jest jedynie doniesieniem wstępnym, stąd autorzy nie wyciągają daleko idących wniosków, ale być może poszczególne obszary mózgu, ze względu na różną organizację i funkcje, jakie pełnią, wykazują różną promieniowrażliwość. Postawiona hipoteza wymaga dalszej analizy i większej liczby przebadanych pacjentów. Autorzy nie znaleźli prac, które analizowałyby przedstawiony problem.

Pomimo, iż analiza spektralna FFT sugeruje zmiany w czynności bioelektrycznej mózgu po zastosowanym leczeniu w obydwu półkulach, interpretacja otrzymanych wyników jest bardzo trudna ze względu na brak standardów, a tym samym wartości, do których autorzy mogliby się odnieść. Niemniej jednak, już sama zmiana w procentowym udziale poszczególnych fal w zapisie EEG może sugerować wpływ stosowanego leczenia na czynność bioelektryczną mózgu.

Badanie EEG nie jest powszechnie stosowane do oceny wpływu radioterapii na funkcjonowanie centralnego układu nerwowego. Autorzy sugerują, że analiza czynności bioelektrycznej mózgu, w szczególności analiza spektralna FFT, może stać się cennym narzędziem do oceny wpływu niskich dawek promieniowania X na zapis EEG. Otrzymane wyniki mają znaczenie nie tylko poznawcze, bowiem w przyszłości, o ile badania na większej grupie pacjentów okażą się spójne z przedstawionymi wynikami, mogą mieć duże znaczenie praktyczne dla osób planujących leczenie z użyciem promieniowania jonizującego.

LITERATURA

- [1] M. Tubiana: *Dose-effect relationship and estimation of the carcinogenic effects of low doses of ionizing radiation: the joint report of the Académie des Sciences (Paris) and of the Académie Nationale de Médecine*, International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, vol. 63(2), 2005, s. 317–319.
- [2] Y. Abo-Madyan, M.H. Aziz, M.M. Aly, F. Schneider, E. Sperk, S. Clausen, F.A. Giordano, C. Herskind, V. Steil, F. Wenz, G. Glatting: *Second cancer risk after 3D-CRT, IMRT and VMAT for breast cancer*, Radiotherapy and Oncology, vol. 110(3), 2014, s. 471–476.
- [3] D.W. Kim, W. K. Chung, D. Shin, S. Hong, S.H. Park, S.Y. Park, K. Chung, Y.K. Lim, D. Shin, S.B. Lee, H.H. Lee, M.Y. Kim: *Risk of second cancer from scattered radiation of intensity-modulated radiotherapies with lung cancer*, Radiation Oncology, vol. 8(47), 2013.
- [4] E.J. Hall, C.S. Wu: *Radiation-induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT*, International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, vol. 56(1), 2003, s. 83–88.
- [5] S.F. Kry, D.S. Followill, R.A. White, M. Stovall, D.A. Kuban, M. Salehpour: *Uncertainty of calculated risk estimates for secondary malignancies after radiotherapy*, International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, vol. 68(4), 2007, s. 1265–1271.
- [6] K. Toda, H. Shibuya, K. Hayashi, F. Ayukawa: *Radiation – induced cancer after radiotherapy for non-Hodking's lymphoma of the head and neck: a retrospective study*, Radiation Oncology, vol. 4(21), 2009.
- [7] E.J. Hall, D. Phil: *Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers*, International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, vol. 65(1), 2006, s. 1–7.
- [8] N. Hodapp: *The ICRU Report 83: prescribing, recording and reporting photon-beam intensity-modulated radiation therapy (IMRT)*, Strahlentherapie und Onkologie, vol. 188(1), 2012, s. 97–99.
- [9] L.B. Marks, E.D. Yorke, A. Jackson, R.K. Ten Haken, L.S. Constine, A. Eisbruch, S.M. Bentzen, J. Nam, J.O. Deasy: *The Use of Normal Tissue Complication Probability (NTCP) Models in the Clinic*, International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, vol. 76(30), 2010, s. 10–19.
- [10] R. Krzyminiewski: *High Signal Resolution Pulsoximeter in Home Care Telemonitoring, Global Telemedicine and eHealth Updates*, Knowledge Resources, vol. 3, 2010, s. 217–221.
- [11] R. Krzyminiewski, B. Dobosz, M. Ladzinska, M. Jemielity, P. Buczkowski, T. Urbanowicz, T. Clark: *High Signal Resolution Pulse Wave – Hope for a Fast and Cheap Home Care Monitoring Patients with Cardiac Diseases*, MedeTel Conference Proceedings, vol. 4, 2011, s. 540–544.
- [12] R. Krzyminiewski, B. Dobosz, A. Szymił: *TelMed Home System and High Signal Resolution Pulse Wave Method – Fast and Cheap Monitoring of Patients with Cardiovascular Diseases*, Med-e-Tel Conference Proceedings, vol. 6, 2013, s. 532–535.

- [13] R. Krzyminiewski, B. Dobosz, A. Szymił: *Telemonitoring of Patients with Cardiovascular Disorders by a Pulse High Resolution Oximetry Method*, MedeTel Conference Proceedings, vol. 7, 2014, s. 599–602.
- [14] A. Szymił, R. Krzyminiewski, B. Dobosz, A. Pająk, A. Szyszka, M. Ładzińska: *Pulse Wave Shape Analysis of the Cardiovascular System Using High Signal Resolution*, Current Topics in Biophysics, vol. 37, 2014, s. 55–62.

otrzymano / submitted: 20.03.2015
wersja poprawiona / revised version: 30.03.2015
zaakceptowano / accepted: 31.03.2015