

## EKSPERIMENTINIAI TYRIMAI

### Epikardinių nervinių mazgų pasiskirstymas skirtingo amžiaus žmogaus vaisiuje

Inga Saburkina, Valdas Šarauskas<sup>1</sup>, Darius Pranys<sup>1</sup>, Valdas Skripka, Gertrūda Skripkienė  
Kauno medicinos universiteto Anatomijos institutas, <sup>1</sup>Patologinės anatomijos klinika

**Raktažodžiai:** širdies inervacija, autonominiai mazgai, žmogaus vaisius, acetilcholinesterazė.

**Santrauka.** Suaugusio žmogaus epikardiniai nerviniai mazgai lokalizuojasi laukais septyniuose nervų subrezginiuose.

**Darbo tikslas.** Ištirti epikardinių mazgų pasiskirstymą skirtingo amžiaus žmogaus vaisiuje, nes žmogaus vaisiaus intrakardinė nervų sistema kol kas nepakankamai ištirta.

**Tyrimo medžiaga ir metodai.** Šiam tyrimui panaudotos 17 vaisių širdys, kurių epikardinis nervų rezginys su nerviniais mazgais buvo išryškintas histocheminiu acetilcholinesterazės metodu. Visos širdies preparatų analizė parodė, kad: (1) 15 savaičių vaisiaus epikardinis nervų rezginys jau diferencijavęsis į septynis subrezginius, būdingus suaugusio žmogaus širdžiai; (2) 15–40 savaičių žmogaus vaisiaus širdies rezginyje vidutiniškai būna  $865 \pm 40$  mazgų, kurių skaičius gali svyruoti nuo 644 iki 1193 mazgų; (3) daugiausia nervinių mazgų būna užpakaliniame prieširdžių paviršiuje, kurie sudaro iki 76 proc. visų epikardinių mazgų; (4) mazgų skaičius ankstyvosios (15–25 savaitės) ir vėlyvosios (26–40 savaitės) fetogenezės vaisiaus širdyje statistiškai reikšmingai nesiskiria ( $p > 0,05$ ). Remiantis tyrimo duomenimis, galima daryti išvadą, kad 15–40 savaičių žmogaus vaisiaus epikardinių mazgų pasklidimas ir skaičius nesusiję su gestaciniu amžiumi ir individualiai kinta.

#### Ivadas

Intrakardinė nervų sistema atlieka svarbų vaidmenį reguliuodama širdies ritmą, miokardo laidumą ir susitraukimo jėgą bei vainikinių arterijų tonusą (1). Struktūriškai šią sistemą sudaro širdies sienos nervų rezginys, kuris sąlygiškai skirstomas į epikardinį, miokardinį bei endokardinį sluoksnius, su nerviniais mazgais, kurių didesnė dalis pasklidusi epikardiniame rezginyje (2–9). Daugumos neuroanatomiskai tirtų rūšių intrakardiniai nerviniai mazgai yra pasklidę skirtingose prieširdžių srityse: sinusinio mazgo aplinkoje, ties tuščiuoju ir plautinių venų ančiais ir tarp prieširdinėje pertvoroje (10). Pastarųjų dešimtmečių imunocheminio ir elektrofiziologinio tyrimų duomenys pakeitė ilgą laiką vyravusią nuomonę, jog nerviniai mazgai tėra klajoklio nervo parasimpatinių skaidulų jungčių su antraisiais (vidusieniais) neuronais vieta (11–15). Nustatyta, kad širdies mazgų cholinerginiai neuronai dalyvauja vietiniuose (intrakardiniuose) refleksuose, kurie susidaro jiems sąveikaujant su intrakardiniais, klajoklio nervo ir nugaros mazgų juntamaisiais neuronais (12, 13, 15, 16). Pastaraisiais metais atliktais

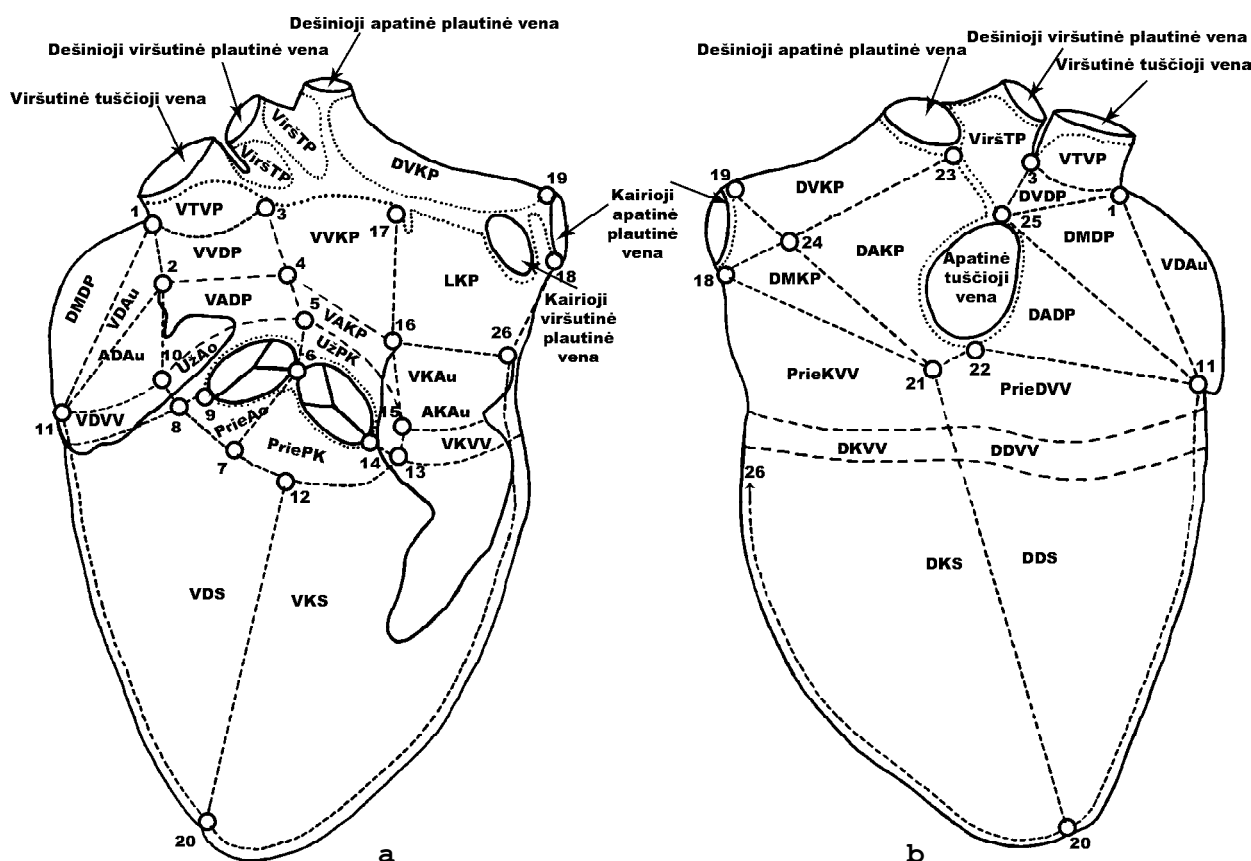
neuroanatominiais tyrimais nustatyta žmogaus ir daugumos eksperimentinių gyvūnų intrakardinės nervų sistemos struktūrinė organizacija (2, 4–8, 17–21). D. H. Pauža su kolegomis, tyrinėję epikardinio nervų rezginio sandarą visos žmogaus širdies preparatuose, nustatė, kad epikardinis nervų rezginys, kuriame yra įvairaus didumo  $836 \pm 76$  mazgai, sudarytas iš septynių subrezginių: kairiojo ir dešiniojo vainikinių, ventralinio dešiniojo prieširdžio, ventralinio kairiojo prieširdžio, dorsalinio kairiojo, dorsalinio medialinio ir dorsalinio dešiniojo prieširdžio subrezginių (2). Šie autoriai pažymi, kad žmogaus epikardinio nervų rezginio suskirstymas į subrezginius grindžiamas tuo, jog kiekvienas subrezginys lokalizuotas specifinėje širdies vietoje, selektyviai inervuoja specifines širdies sritis ir yra sudarytas iš: (1) ikimazginių nervų, nusileidžiančių specifiniais keliais per širdies vartus į netoliese esančius nervinių mazgų laukus, (2) nervinių mazgų laukų, sudarytų iš daugybės nervinių mazgų, lokalizuotų topografiškai pastoviose prieširdžių ir skilvelių paviršiaus vietose, kuriose išsišakoja (diverguoja) ateinantys ikimazginiai nervai, ir (3) užmazginių nervų,

plintančių iš nervinių mazgų laukų specifiniais keliais į tam tikras inervacijos vietas.

R. B. Smith, tyrinėjęs žmogaus vaisiaus širdies inervacijos sandarą histologiniuose pjūviuose, išskyrė ir aprašė penkias nervų mazgų grupes: (1) kairiojo prieširdžio, (2) dešiniojo prieširdžio, (3) tarpprieširdinės pertvaros, (4) vainikinės vagos ir (5) aortos ir plautinio kamieno (22–24). Palyginus R. B. Smith aprašytas nervinių mazgų grupes vaisiaus širdyse su D. H. Pauža ir kolegomis, tyrinėjusį visos širdies prepara-

tuose ne tik suaugusiųjų, bet ir vaikų, naujagimių ir vėlyvosios fetogenezės vaisių nervų rezginių bei mazgus, aprašytais nervinių mazgų laukais, galima įsitikinti, kad tyrėjų duomenys yra gana skirtingi ir kad žmogaus vaisių širdies intrakardinis nervų rezginytis nepakankamai ištirtas.

Šio darbo tikslas – nustatyti epikardinių nervinių mazgų lokalizaciją ir jų skaičių žmogaus vaisiaus visos širdies preparatuose ir įvertinti mazgų skaičiaus bei lokalizacijos pokyčius, susijusius su amžiumi.



1 pav. Žmogaus vaisiaus širdies priekinis (a) ir užpakalinis (b) vaizdai, iliustruojantys širdies paviršiaus suskirstymą į 31 zoną pagal D. H. Paužą ir kolegas (2000)

Taškinė linija rodo širdies vartus. Zonų santrumpos: (1) ADAu – apatinė dešinės ausytės; (2) AKAu – apatinė kairės ausytės; (3) DADP – dorsalinė apatinė dešiniojo prieširdžio; (4) DAKP – dorsalinė apatinė kairiojo prieširdžio; (5) DDS – dorsalinė dešiniojo skilvelio; (6) DDVV – dorsalinė dešinė vainikinė vaga; (7) DKS – dorsalinė kairiojo skilvelio; (8) DKVV – dorsalinė kairė vainikinė vaga; (9) DMDP – dorsalinė medialinė dešiniojo prieširdžio zona; (10) DMKP – dorsalinė medialinė kairiojo prieširdžio; (11) DVDP – dorsalinė viršutinė dešiniojo prieširdžio; (12) DVKP – dorsalinė viršutinė kairiojo prieširdžio; (13) LKP – lateralinė kairiojo prieširdžio; (14) PrieAo – prieš aortą esanti zona; (15) PrieDVV – zona, esanti virš dešinės vainikinės vagos pusės; (16) PrieKVV – zona, esanti virš kairės vainikinės vagos pusės zona; (17) PriePK – prieš plautinį kamieną esanti zona; (18) UžAo – už aortos esanti zona; (19) UžPK – už plautinio kamieno esanti zona; (20) VADP – ventralinė apatinė dešiniojo prieširdžio; (21) VAKP – ventralinė apatinė kairiojo prieširdžio; (22) VDAu – viršutinė dešinės ausytės; (23) VDS – ventralinė dešiniojo skilvelio; (24) VDVV – ventralinė dešinė vainikinė vaga; (25) ViršTP – zona, esanti virš tarpprieširdinės pertvaros; (26) VKAu – viršutinė kairė ausytė; (27) VKS – ventralinė kairiojo skilvelio; (28) VKVV – ventralinė kairė vainikinė vaga; (29) VTVP – viršutinės tuščiosios venos pagrindo; (30) VVDP – ventralinė viršutinė dešiniojo prieširdžio; (31) VVKP – ventralinė viršutinė kairiojo prieširdžio.

### Tyrimo medžiaga ir metodai

Gavus Kauno regiono biomedicininį tyrimų etikos komiteto leidimą (Nr. 148/2004), tyrimams panaudotos 17 abortuotų žmogaus vaisių širdys, kurios buvo paimtos autopsijų metu, po vaisių žūties neprėjus daugiau kaip 24 valandoms. Tyrimui naudoti vaisiai pagal amžių suskirstyti taip: 15 savaičių (n=1); 17 savaičių (n=2); 19 savaičių (n=4); 21 savaitės (n=4); 23 savaičių (n=1); 27 savaičių (n=1); 28 savaičių (n=1); 33 savaičių (n=1); 40 savaičių (n=2).

Po perfuzijos fiziologiniu kambario temperatūros tirpalu (pH 7,3), kurio sudėtis (mM): NaCl, 170; KCl, 4,7; CaCl<sub>2</sub>, 2,5; MgCl<sub>2</sub>, 1,2; NaHCO<sub>3</sub>, 2,5; gliukozė 11,5, per vainikines arterijas širdis buvo paruošiama epikardiniam nervų rezginiui išryškinti acetilcholinesterazės (AChE) histochemine reakcija visos širdies preparatuose pagal D. H. Paužos su kolegomis sukurta metodiką (2, 5). Širdis histochemijai paruošta priklausomai nuo organo dydžio, patalpinama 4–8 val., į 4°C temperatūros inkubacinę terpę (paruoštą pagal Karnovsky–Roots metodiką) (25). Histochemiškai nudažyti epikardinio nervų rezginio preparatai buvo fiksuojami ir saugomi formaldehido 4 proc. tirpale 0,1 M fosfatiname buferyje pH 7,4.

Širdies nerviniai mazgai tirti stereoskopiškai naudojant mikroskopą „MBS-10“ (LOMO, Rusija) su matavimams skirtu okuliaru, turinčiu 225 langelių gardelę. Analizuojami širdžių preparatai buvo perkeliama į distiliuoto vandens kamerą ir iš išorės apšviečiami stiklo pluošto šviesolaidžiais, kurie priglaudžiami prie prieširdžių ir skilvelių sienų. Stereoskopiškai stebėti mazgai ir nervai fotografuoti naudojant skaitmeninį fotoaparata „Coolpix 4500“ (NIKON, Japonija).

Siekiant kiekybiškai įvertinti mazgų pasklidimą homologinėse visų septyniolikos tirtų širdžių zonose, taikėme D. H. Paužos ir kolegų mazgų kartografavimo metodą, pagal kurį stereoskopiškai tiriamas vaisiaus širdies paviršius buvo suskirstytas į 31 zoną, kurių ribos buvo nustatomos jungiant lengvai identifikuojamus atskaitos taškus širdies vartų (26, 27) vagų arba ausyčių zonose (1 pav.) (2).

Kartografuodami 17 vaisių epikardinius mazgus, neturėjome galimybės įvertinti visų širdžių homologinių zonų dėl autopsijos metu pažeistų kai kurių širdies sienos vietų. Todėl pirmoje lentelėje pateiktų širdžių zonų, kur buvo skaičiuoti epikardiniai mazgai, skaičius yra nevienodas.

Kiekybiniai duomenys buvo įvertinti SPSS (SPSS Inc.) programa. Mazgų skaičius, nustatytas širdies paviršiaus zonose, pateikiamas kaip aritmetinis vidurkis plus/minus standartinė vidurkio paklaida. Norint įvertinti pokyčius, susijusius su amžiumi, 15–25 sa-

vaičių žmogaus vaisiaus širdys santykinai buvo priskiriamos ankstyvosios, o 26–40 savaičių – vėlyvosios fetogenezės stadijoms. Kadangi dėl mažų imčių negalima nustatyti, ar epikardinių mazgų skaičiaus skirstinys yra normalusis, mazgų skaičiaus skirstinius ankstyvosios ir vėlyvosios fetogenezės stadijų lyginome, taikydami Stjudento (t) kriterijaus dviem nepriklausomoms imtims analogą Mano–Vitnio–Vilkoksono rangų sumų kriterijų nepriklausomoms imtims. Skirtumą vertinome kaip statistškai reikšmingą, kai pasiklovimo lygmuo buvo ne mažesnis nei 0,05 ( $p < 0,05$ ).

### Rezultatai

#### *Nervinių mazgų topografija ir santykis su epikardiniu nervų rezginiu*

Visų tirtų vaisių širdyse epikardiniame rezginyje buvo stebimi septyni subrezginiai, kuriuos D. H. Pauža su kolegomis nustatė ir detalai aprašė anksčiau (2).

Atlikę kiekybinę epikardinių nervinių mazgų analizę širdies paviršiaus zonose, nustatėme, kad mazgai širdies paviršiuje pasklidę netolygiai. Tankiausiai ir gausiausiai mazgai buvo susitelkę netoli širdies vartų esančiose zonose (1 lentelė, 1–6 pav.).

Užpakaliniame širdies paviršiuje daug mazgų buvo dorsalinėje apatinėje kairiojo prieširdžio, dorsalinėje medialinėje dešiniojo prieširdžio, dorsalinėje medialinėje kairiojo prieširdžio, dorsalinėje viršutinėje dešiniojo prieširdžio, dorsalinėje viršutinėje kairiojo prieširdžio zonose, taip pat zonoje, esančioje virš kairiosios vainikinės vagos pusės (prie kairės vainikinės vagos) ir virš tarpširdinės pertvaros, o priekiniame – ventralinėje viršutinėje dešiniojo prieširdžio, priešplautinį kamieną esančioje ir viršutinės tuščiosios venos pagrindo zonose (1 lentelė, 1–6 pav.). Kai kuriose širdies priekinio paviršiaus zonose nervinių mazgų neaptikome arba jų buvo labai mažai. Pavyzdžiui, vos keliolika mazgų nustatėme ventralinėje apatinėje kairiojo prieširdžio, viršutinėje kairės ausytės, viršutinėje dešinės ausytės, apatinėje kairės ausytės, apatinėje dešinės ausytės, ventralinėje dešiniojo skilvelio, ventralinėje kairiojo skilvelio zonose, taip pat prieš aortą esančioje zonoje (1 lentelė, 2 pav.). Kitoms žmogaus vaisiaus širdies zonoms būdingas maždaug vienodas mazgų skaičius bei tolygus jų pasiskirstymas (1 lentelė, 1 pav.).

Analizuotose vaisiaus širdyse epikardiniai mazgai buvo pasklidę pastoviose širdies paviršiaus zonose (1 lentelė, 1–6 pav.). Tarpusavyje sujungti plonais nervais šie mazgai sudarė septynis nervinių mazgų laukus, kurie tęsėsi nuo širdies vartų iki vainikinės vagos (2, 3 lentelė, 2–6 pav.).

Visus nervinių mazgų laukus tarpusavyje skyрэ

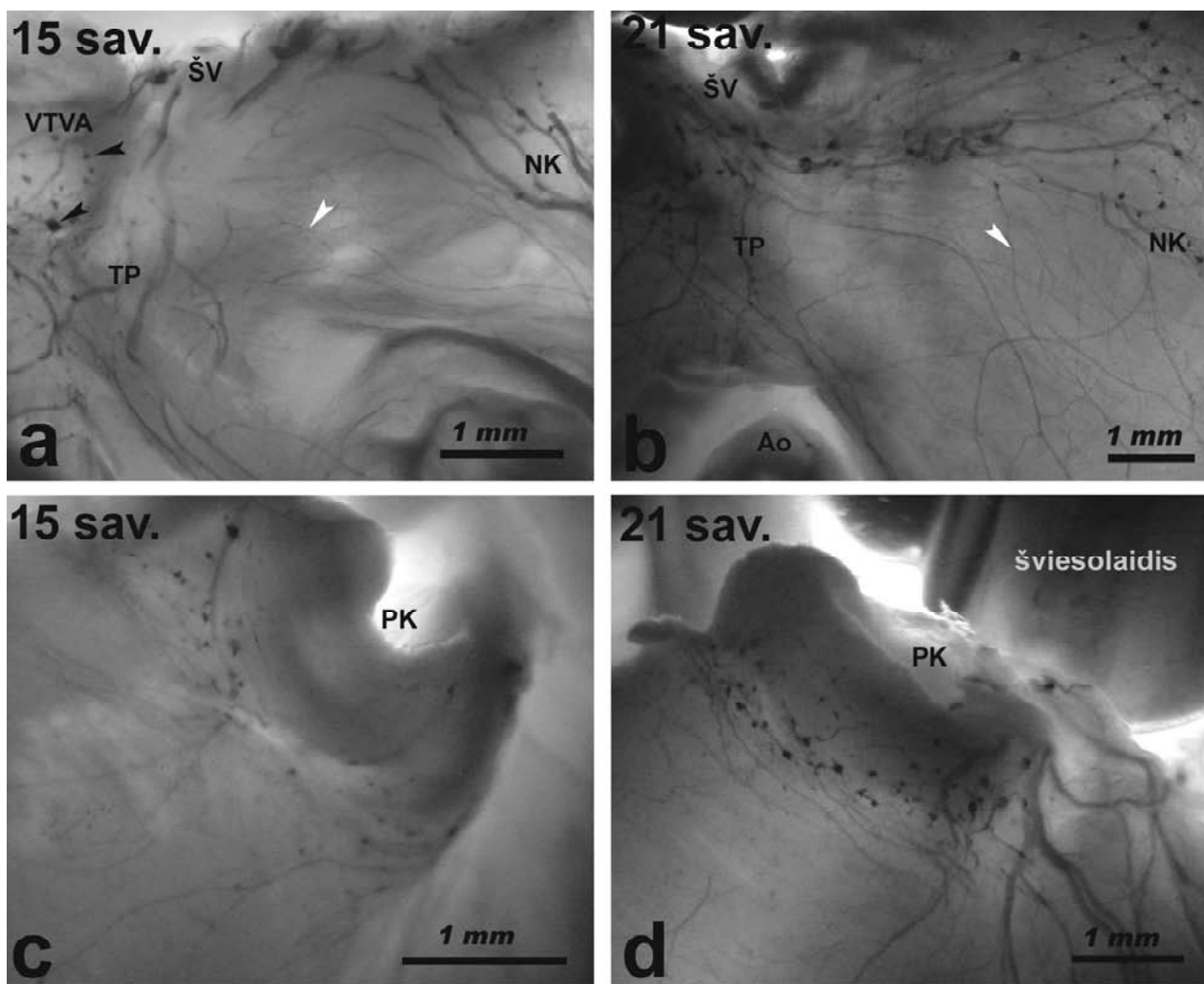
1 lentelė. Nervinių mazgų skaičius žmogaus vaisių širdies paviršiaus zonose, pateiktose 1 pav.

Zonos	Tirtų zonų skaičius	Kintamumas	Visi vaisiai (n=17)	Ankstyvoji fetogenezė (n=12)	Vėlyvoji fetogenezė (n=5)
Priekinės					
1. ADAu	17	0–18	3±1	1±1	6±4
2. AKAu	17	0–6	2±1	2±1	2±1
3. LKP	16	6–84	25±5	28±6	16±8
4. PrieAo	16	0–20	7±1	6±2	10±3
5. PriePK	17	33–159	77±8	77±9	78±16
6. UžAo	15	0–20	8±2	8±2	7±3
7. UžPK	15	0–31	12±2	10±3	15±4
8. VADP	17	0–47	17±4	19±6	11±1
9. VAKP	17	0–13	4±1	5±1	2±1
10. VDAu	17	0	0	0	0
11. VDS	15	0–5	2±1	2±1	3±2
12. VDVV	16	0–18	5±1	5±1	6±3
13. VKAu	17	0–4	1±1	1±1	0
14. VKS	16	0–2	1±1	1±1	1±1
15. VKVV	15	0–9	3±1	3±1	3±1
16. VTVP*	10	11–63	38±6	44±7	29±10
17. VVDP	15	24–84	54±4	56±5	49±9
18. VVKP	17	0–12	4±1	4±1	5±2
Užpakalinės					
19. DADP	16	0–85	21±6	15±5	35±14
20. DAKP	17	72–245	153±12	162±16	130±10
21. DDS	16	0–5	1±1	1±1	1±1
22. DDVV	17	0–17	4±1	4±2	3±1
23. DKS	16	0–9	4±1	3±1	6±1
24. DKVV	17	0–34	11±2	10±3	15±5
25. DMDP	17	20–98	47±6	43±6	59±13
26. DMKP	17	15–54	34±3	33±3	35±5
27. DVDP	17	39–114	75±6	71±7	84±10
28. DVKP	16	23–182	63±9	70±12	47±10
29. PrieDVV	17	3–65	34±5	36±6	27±6
30. PrieKVV	17	78–211	140±9	127±8	171±15
31. ViršTP	16	23–106	54±6	61±8	40±6
Bendrai		644–1193	865±40	861±51	873±62

\* Zona yra priekiniame ir užpakaliniame širdies paviršiuje.

širdies paviršiaus zonos, neturinčios arba beveik neturinčios mazgų (1 lentelė, 2a ir 2b pav.). Trys didžiausi kiekybiškai ir užimamu plotu nervinių mazgų laukai, kurių mazgai sudarė iki 76 proc. visų širdies nervinių mazgų, buvo lokalizavęsi užpakaliniame abiejų prieširdžių paviršiuje: (1) dorsaliniame kairiajame nervų subrezginyje, esančiame užpakaliniame šoniniame kairiojo prieširdžio paviršiuje iki vainikinės vagos; (2) dorsaliniame medialiniame nervų subrezginyje,

kurio mazgai buvo pasklidę ties užpakaline tarpširdinė vaga ir (3) dorsaliniame dešiniojo prieširdžio nervų subrezginyje, kuris lokalizavęsis tarp abiejų tuščiųjų venų ančių (4–6 pav.). Priekiniame širdies paviršiuje kiti keturi nervinių mazgų laukai buvo išsidėstę: (4) kairiajame ir (5) dešiniajame vainikiniuose nervų subrezginiuose, šalia plautinio kamieno bei aortos pagrindų ir atitinkamai vainikinės vagos kairėje ir dešinėje pusėse; (6) ventraliniame dešiniojo priešir-

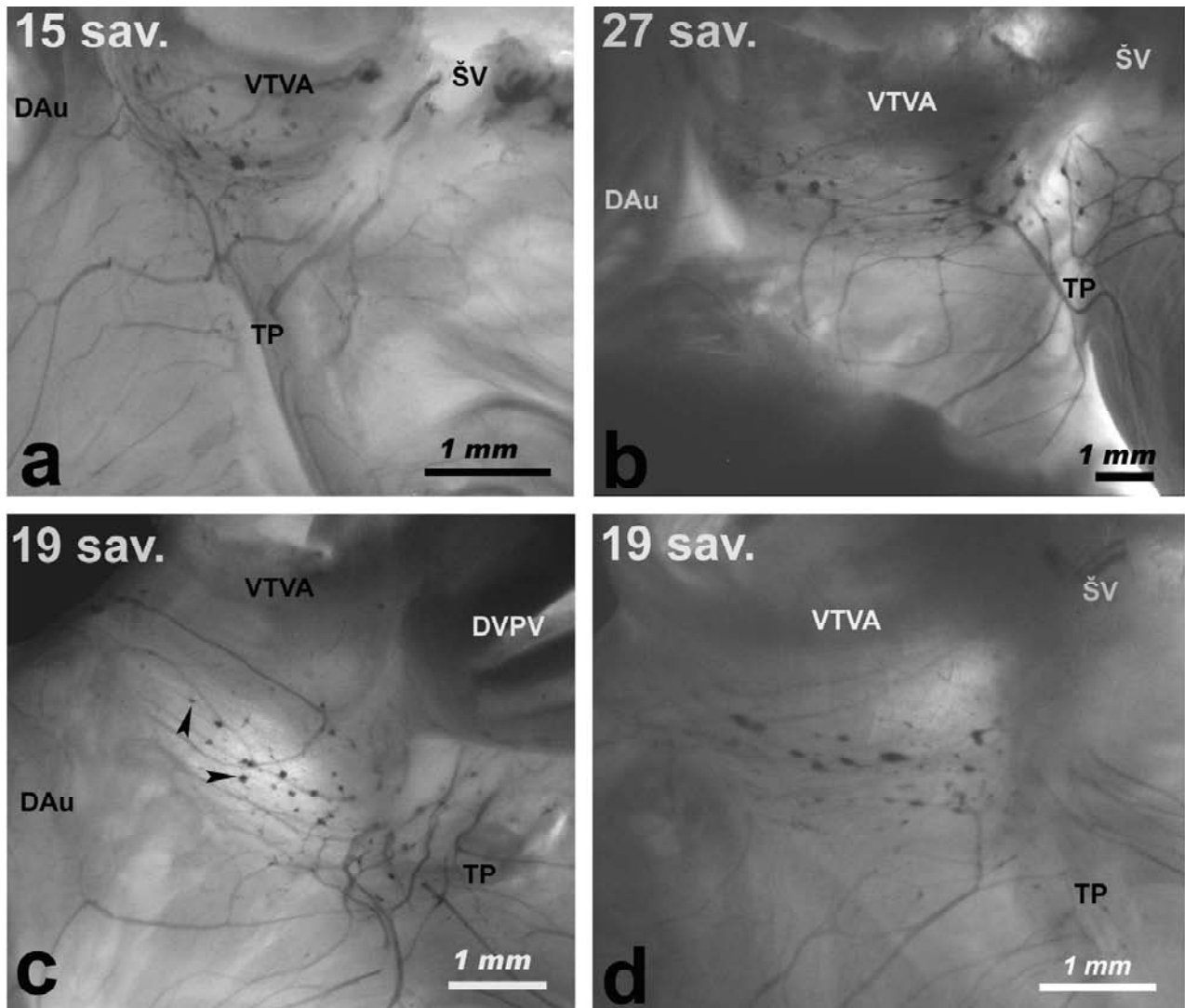


**2 pav.** Ventralinis kairiojo prieširdžio (VKP) bei kairysis vainikinis (KV) subrezginiai 15 (a, c) ir 21 (b, d) savaičių vaisių širdyse, iliustruojantys nervinių mazgų laukų lokalizacijos panašumus skirtingo amžiaus žmogaus vaisių širdyse

Rodyklių smaigaliai žymi nervinius mazgus. Santrumpos: Ao – aorta; NK – nervinė klostė; PK – plautinis kamienas; TP – tarpširdinė pertvara; ŠV – širdies vartai; VTVA – viršutinė tuščioji venos antis.

džio subrezginyje, ant dešiniojo prieširdžio priekinio paviršiaus; (7) ventraliniame kairiojo prieširdžio subrezginyje, ant kairiojo prieširdžio priekinio paviršiaus viršutinės dalies, tarp priekinės tarpširdinės vagos ir nervinės klostės (2, 3 pav.). Kairiojo ir dešiniojo vainikinių subrezginių nervinių mazgų laukuose proksimaliniai mazgai buvo susitelkę šalia plautinio kamieno ir aortos pagrindų esančiose zonose, o distaliniai – plačiai pasklidę vainikinės vagos bei priekinio skilvelių paviršiaus zonose (1, 2 lentelės, 1, 2 pav.). Ventralinio dešiniojo prieširdžio subrezginio nervinių mazgų lauko mazgai buvo susikonscentravę ventralinėje viršutinėje dešiniojo prieširdžio, ventralinėje apatinėje dešiniojo prieširdžio zonose ir viršutinės tuščiosios venos pagrindo zonos priekiniame paviršiuje (1, 2 len-

telės, 3 pav.). Tankiausiai ir gausiausiai mazgai buvo susikonscentravę ties viršutinės tuščiosios venos menamu linkiu (perėjimu) į dešiniojo prieširdžio priekinį paviršių (1 lentelė, 3 pav.). Pavienių mazgų rasta ventralinėje apatinėje kairiojo prieširdžio, apatinėje dešinės ausytės ir viršutinėje dešinės ausytės zonose (1 lentelė, 1, 3 pav.). Ventralinio kairiojo prieširdžio subrezginio nervinių mazgų laukas apimdavo išimtinai tik ventralinę viršutinę kairiojo prieširdžio zoną (1, 2a ir 2b pav.). Dorsalinio kairiojo subrezginio nervinių mazgų lauke proksimaliniai mazgai buvo susikonscentravę dorsalinėje medialinėje kairiojo prieširdžio ir dorsalinėje kairės vainikinės vagos zonose bei zonoje, esančioje virš kairės vainikinės vagos pusės, o distaliniai – išsisklaidę didelėje dorsalinėje kairiojo priešir-

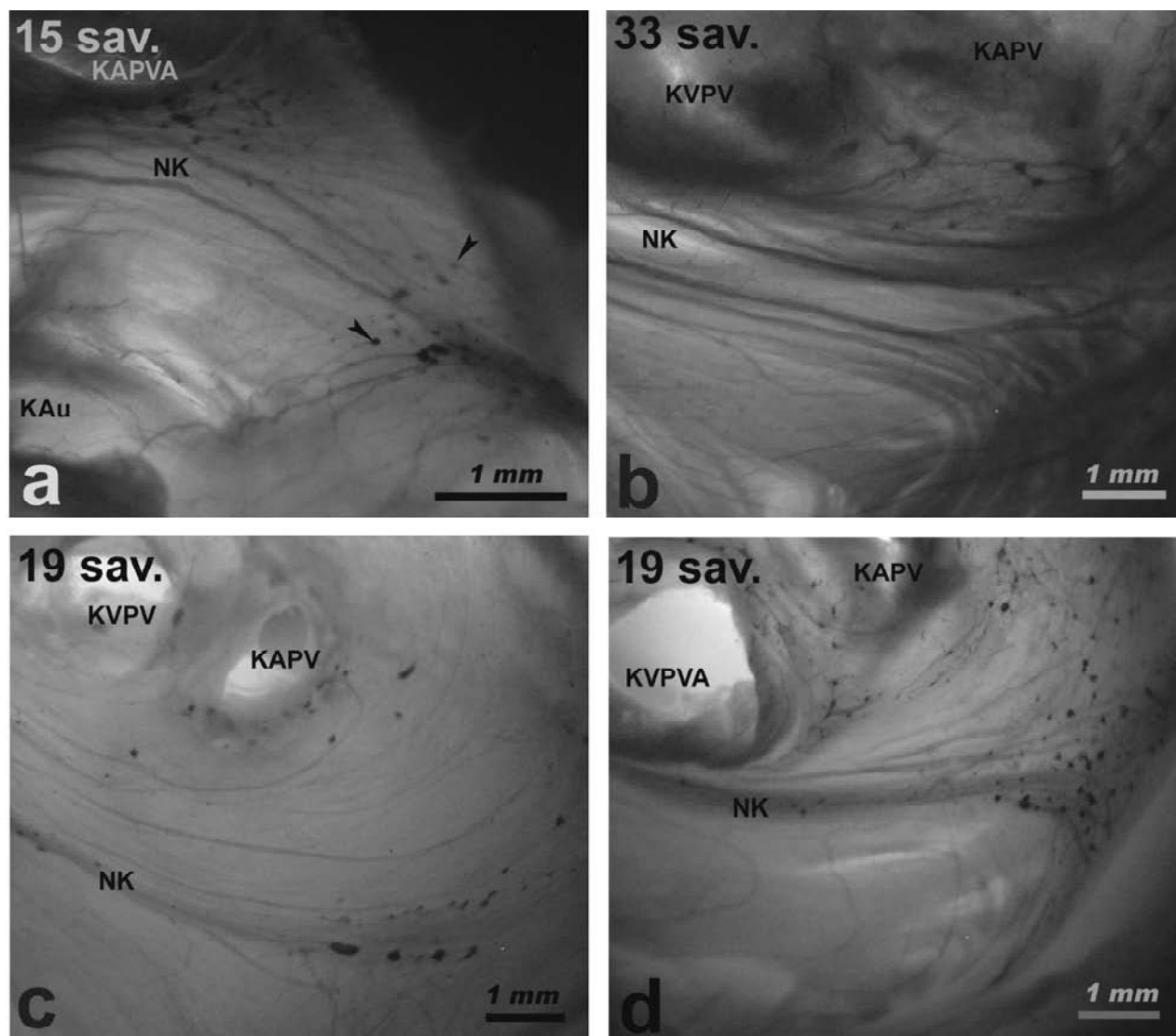


**3 pav.** Ventralinis dešiniojo prieširdžio (VDP) subrezginys 15 (a) ir 27 (b) savaičių vaisių širdyse bei VDP subrezginio nervinių mazgų lauko struktūrinį variabilumą iliustruojantys dvejose 19 (c, d) savaičių žmogaus vaisių širdyse vaizdai

Rodyklių smaigaliai žymi nervinius mazgus. Santrumpos: DAu – dešinė ausytė; DVPV – dešinė viršutinė plautinė vena; ŠV – širdies vartai; TP – tarpširdinė pertvara; VTVA – viršutinė tuščioji venos antis.

**2 lentelė.** Nervinių mazgų laukų zoninė lokalizacija ir jų nervinių mazgų gausumas (apskaičiuotas procentais)

Subrezginio nervinių mazgų laukas	Mazgų skaičius (proc.)	Mazgų pasklidimas	
		daug mazgų	išsisklaidę
1. Kairysis vainikinis	10,5	Prie PK, Už PK	VKVV, VKS, AKAu
2. Dešinysis vainikinis	2,5	Prie Ao, Už Ao	VDVV, VDS, DDS
3. Ventralinis dešiniojo prieširdžio	10,2	VVDP, VTVP	VADP, VAKP, ADAu, VDAu
4. Ventralinis kairiojo prieširdžio	0,4	VVKP	
5. Dorsalinis kairysis	23,8	Prie KVV, DMKP, DKVV	LKP, DKS, VKAu
6. Dorsalinis medialinis	28,1	DAKP, DVKP	Prie DVV, DDVV
7. Dorsalinis dešiniojo prieširdžio	24,5	Virš TP, DVDP, VTVP	DMDP, DADP, VDAu

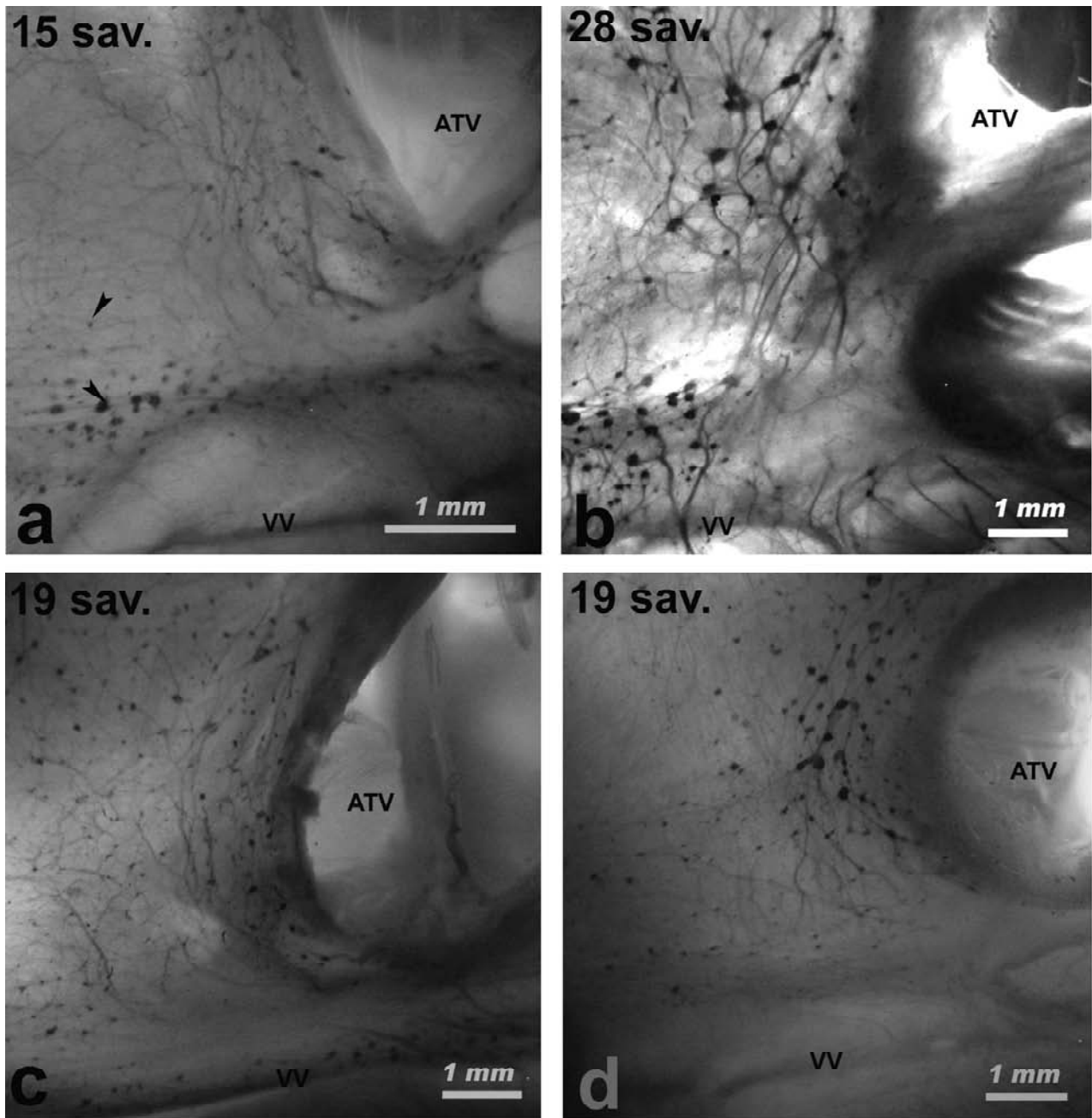


**4 pav.** Dorsaliniai kairieji (DK) subrezginiai 15 (a) ir 33 (b) savaičių vaisiuose, iliustruojantys pastovią nervinių mazgų lauko lokalizaciją bei struktūrinį variabilumą dvejose 19 (c, d) savaičių žmogaus vaisių širdyse

Rodyklių smaigaliai žymi nervinius mazgus. Santrumpos: KAPVA – kairės apatinės plautinės venos antsis; KAPV – kairė apatinė plautinė vena; KVPVA – kairės viršutinės plautinės venos antsis; KVPV – kairė viršutinė plautinė vena; NK – nervinė klostė.

**3 lentelė.** Nervinių mazgų skaičius epikardinių subrezginių nervinių mazgų laukuose

Amžius (savaitės)	Kairysis vainikinis	Dešinysis vainikinis	Ventralinis dešiniojo prieširdžio	Ventralinis kairiojo prieširdžio	Dorsalinis kairysis	Dorsalinis medialinis	Dorsalinis dešiniojo prieširdžio
15 (n=1)	82	32	64	7	186	207	121
17 (n=2)	99±12	28±2	65±6	4±1	226±3	223±55	213±90
19 (n=4)	77±17	15±3	83±9	4±2	198±13	318±31	226±50
21 (n=4)	96±30	25±2	102±25	3±1	193±12	332±8	194±24
23 (n=1)	96	6	11	3	220	155	153
27 (n=1)	188	61	92	12	259	210	206
28 (n=1)	74	18	67	3	210	189	257
33 (n=1)	82	18	26	2	254	210	220
40 (n=2)	74±1	15±6	79±8	1±1	237±50	205±25	237±74



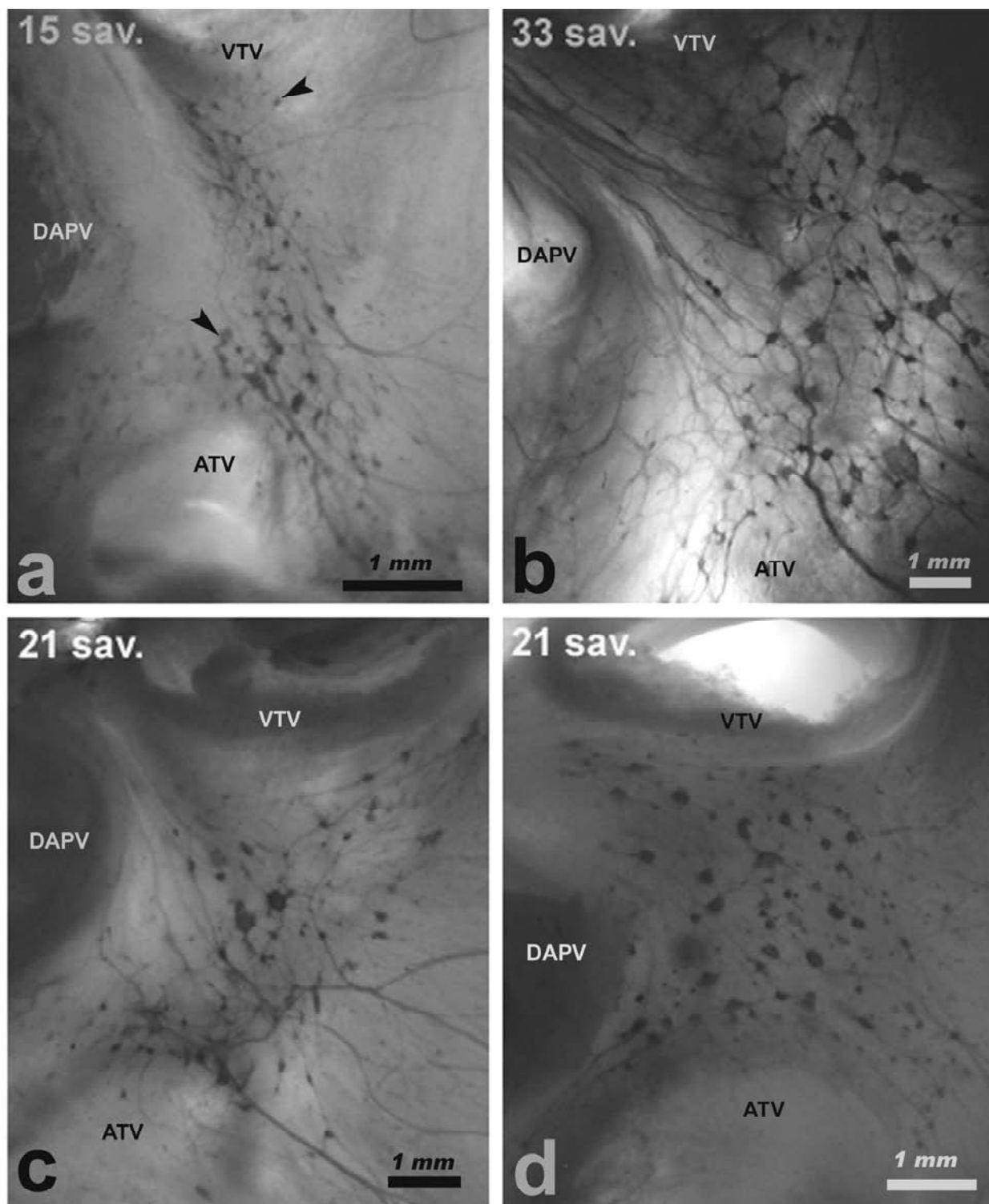
**5 pav. Makrofotografijos, rodančios dorsalinio medialinio (DM) subrezginio nervinių mazgų lauko sandaros bei lokalizacijos panašumus 15 (a) ir 28 (b) savaičių vaisių širdyse ir struktūrinį variabilumą dvejose 19 (c, d) savaičių žmogaus vaisių širdyse**

Rodyklių smaigaliai žymi nervinius mazgus. Santrumpos: ATV – apatinė tuščioji vena; VV – vainikinė vaga.

džio zonoje (1, 2 lentelės, 1, 4 pav.). Maža šio lauko mazgų dalis buvo išsisklaidžiusi lateralinėje kairiojo prieširdžio ir viršutinėje kairės ausytės zonoje (1, 2 lentelės, 1, 4 pav.). Dorsalinio medialinio subrezginio nervinių mazgų lauko gausūs proksimaliniai mazgai buvo susitelkę dorsalinėje viršutinėje kairiojo prieširdžio ir dorsalinėje apatinėje kairiojo prieširdžio, o distaliniai – pasklidę didelėse dorsalinėje dešinėje vainikinės vagos, dorsalinėje kairiojo skilvelio zonoje

ir zonoje, esančioje virš dešinės vainikinės vagos (1, 2 lentelės, 1, 5 pav.). Dorsalinio dešiniojo prieširdžio subrezginio nervinių mazgų lauke proksimaliniai mazgai buvo susikonglomeravę viršutinės tuščiosios venos pagrindo) zonos užpakaliname paviršiuje ir mažose dorsalinėje viršutinėje dešiniojo prieširdžio, virš tarp prieširdinės pertvaros zonoje, o distaliniai – plačiai pasklidę didelėse dorsalinėje medialinėje dešiniojo prieširdžio, dorsalinėje apatinėje dešiniojo prie-





**6 pav.** Dorsalinio dešiniojo prieširdžio (DDP) subrezginio makrofotografijos, rodančios šio subrezginio pastovią nervinių mazgų lauko lokalizaciją 15 (a), 33 (b) savaitių vaisiuose ir struktūrinį variabilumą dvejose 21 (c, d) savaitės žmogaus vaisių širdyse

Rodyklių smaigaliai žymi nervinius mazgus. Santrumpos: ATV – apatinė tuščioji vena; DAPV – dešinė apatinė plautinė vena; VTV – viršutinė tuščioji vena.

širdžio ir viršutinėje dešinės ausytės zonose (1, 2 lentelės, 1, 6 pav.). Nerviniai mazgai minėtuose nervinių mazgų laukuose pasklidę netolygiai: proksima-

linėse, mažose zonose, susitelkęs didesnis skaičius mazgų nei jų yra išsibarsčiusių didelėse distalinėse zonose (1 lentelė, 1 pav.).

*Su amžiumi susiję nervinių mazgų topografijos ir jų skaičiaus pokyčiai*

Atliktas kiekybinis ir topografinis nervinių mazgų tyrimas homologinėse analizuojamų širdžių zonose tiek ankstyvosios, tiek vėlyvosios fetogenezės stadijų neatskleidė mazgų didelių kiekybinių bei lokalizacijos skirtumų (1 lentelė). Mazgų skaičiaus skirstiniai palyginti buvo homologinėse zonose abiejose fetogenezės stadijose ir statistškai reikšmingo skirtumo nenustatyta ( $p > 0,05$ ), išskyrus zoną, esančią virš kairės vainikinės vagos pusės. Šioje zonoje vėlyvosios fetogenezės stadijos buvo daugiau mazgų ( $p < 0,05$ ). Nors nervinių mazgų skaičius abiejų minėtų stadijų metu ir nesiskyrė, tačiau mazgų tankumas vėlyvosios fetogenezės širdžių homologinėse zonose buvo pastebimai mažesnis, nes tiek mažose ankstyvosios, tiek didelės vėlyvosios fetogenezės stadijų homologinėse zonose nustatytas panašus mazgų skaičius (1 lentelė, 1, 3a, 3b; 5a, 5b; 6a, 6b pav.).

*Vaisiaus širdies epikardinio rezginio nervinių mazgų laukų struktūrinis variabilumas*

Atlikti paskaičiavimai parodė, kad kai kuriose homologinėse žmogaus vaisiaus širdies zonose mazgų skaičius gali skirtis net 85 kartus (dorsalinėje apatinėje dešiniojo prieširdžio zonoje mazgų skaičius svyravo nuo 0 iki 85), o kitose – tik 2,7 karto (zonoje, esančioje virš kairės vainikinės vagos pusės mazgų skaičius kito 78–211 ribose), visoje širdyje mazgų skaičius svyravo nuo 644 iki 1193 (skyrėsi tik 1,9 karto) (1 lentelė). Kiekybinio epikardinio rezginio nervinių mazgų laukų tyrimo duomenimis, visuose septyniuose laukuose nervinių mazgų skaičius kito kiekvienoje iš analizuotų širdžių individualiai (3 lentelė). Dešiniajame vainikiniame ventraliniame dešiniojo prieširdžio ir ventraliniame kairiojo prieširdžio nervinių mazgų laukuose mazgų skaičius skyrėsi 7–10 kartų, likusiuose, t. y. dorsaliniame dešiniojo prieširdžio, dorsaliniame medialiniame, dorsaliniame kairiajame bei kairiajame vainikiniame nervinių mazgų laukuose mazgų skaičiaus skirtumai buvo mažesni – apie 1,5–3 kartus (3 lentelė). Morfologiškai tiriant nervinių mazgų laukus to paties gestacinio amžiaus vaisiaus širdyje, pastebėta individualių skirtumų (3c, 3d; 4c, 4d; 5c, 5d ir 6c, 6d pav.). Lygindami subrezginių nervinių mazgų laukus vieno amžiaus vaisių širdyse, pastebėjome ne tik mazgų skaičiaus, bet ir lokalizacijos individualius skirtumus (3c, 3d; 4c, 4d; 5c, 5d ir 6c, 6d pav.). Vienose širdyse dorsalinio medialinio subrezginio nerviniai mazgai buvo pasklidę difuziškai, o kitose – susitelkę ties užpakaline tarp prieširdine vaga (5c, 5d pav.). Dorsaliniame dešiniojo prieširdžio subrezginyje mazgai buvo skirtingai išsibarstę: vienoje širdyse jie buvo pla-

čiai pasklidę tarp abiejų tuščių venų ančių, o kitose – glaudžiai susispaudę (6c, 6d pav.). Ventralinio dešiniojo prieširdžio subrezginio nervinių mazgų lauko morfologijos analizė parodė, kad vienoje širdyse mazgai buvo plačiai pasklidę po visą priekinę dešiniojo prieširdžio sieną, siekdami ventralinę apatinę kairiojo prieširdžio ir ventralinę dešinę vainikinės vagos zonas, o kitose širdyse – susikoncentravę ventralinėje viršutinėje dešiniojo prieširdžio zonoje (3c, 3d pav.). Morfologinė dorsalinio kairiojo subrezginio nervinių mazgų lauko analizė parodė, kad šio lauko mazgai išsidėstę individualiai kiekvienoje tirtose širdyse, pavyzdžiui, kai kurių vaisių nervų klostėje buvo išsibarsčiusių mazgų, o kitų nervų klostėje mazgų nepastebėta (4c, 4d pav.).

**Rezultatų aptarimas**

Atlikto širdies neuroanatominio tyrimo duomenimis, jau 15 savaičių vaisiaus epikardiniai nerviniai mazgai koncentruojasi septynių nervų subrezginių nervinių mazgų laukuose, žmogaus širdyje detalai aprašytuose D. H. Paužos su kolegomis (2). Priekiniame širdies paviršiuje epikardiniai mazgai lokalizavęsi keturių subrezginių nervinių mazgų laukuose: (1) kairiojo ir (2) dešiniojo vainikinių, (3) ventralinio dešiniojo prieširdžio, (4) ventralinio kairiojo prieširdžio. Užpakaliniame širdies paviršiuje mazgai koncentruojasi trijų subrezginių nervinių mazgų laukuose: (5) dorsalinio kairiojo, (6) dorsalinio medialinio ir (7) dorsalinio dešiniojo prieširdžio.

R. B. Smith, naudodamas histologinių pjūvių metodą ir dažydamas hematoksilinu ir eozinu, trichromu pagal Masoną bei impregnuodamas sidabro druskomis, tyrinėjo nervinių mazgų topografiją ir nustatė 10–40 savaičių vaisių širdyse penkias nervinių mazgų grupes (22–24). Nors R. B. Smith ir D. H. Paužos ir kolegų straipsniuose aprašyta mazgų topografija skiriasi, analizuojant šio tyrimo duomenis, galima teigti, kad tiek minėtuose R. B. Smith, tiek D. H. Paužos ir kolegų atliktuose tyrimuose mazgų topografija iš esmės sutampa. R. B. Smith kairiojo prieširdžio grupės mazgus nustatė užpakalinėje–viršutinėje kairiojo prieširdžio dalyje, ties plautinių venų ančiais, taip pat priekinėje bei šoninėje dalyse. Remiantis šio tyrimo duomenimis, kairiojo prieširdžio epikardiniai mazgai, pasklidę užpakalinėje viršutinėje kairiojo prieširdžio dalyje, priklauso dorsalinio medialinio subrezginio nervinių mazgų laukui. Todėl nėra abejonių, kad R. B. Smith aprašyti mazgų telkiniai kairiojo prieširdžio šoniniame ir priekiniame paviršiuose yra dorsalinio kairiojo ir ventralinio kairiojo prieširdžio subrezginių nervinių mazgų laukai. Remiantis šio tyrimo duome-

nimis, mazgai kairiajame prieširdyje išplitę plačiau nei aprašė R. B. Smith, nes epikardinių mazgų nustatyta visame užpakaliniame kairiojo prieširdžio paviršiuje iki vainikinės vagos imtinai ir net pavienių mazgų rasta užpakaliniuose abiejų skilvelių paviršiuose. R. B. Smith išskirtos dešiniojo prieširdžio grupės mazgai, anot autoriaus, lokalizavęsi tik užpakaliniame viršutiniame prieširdžio paviršiuje, iš tikrųjų išplitę į priekinių ir šoninių paviršius bei ties tuščių venų ančiais. Taigi, remiantis šio tyrimo duomenimis, epikardiniai mazgai, pasklidę dešiniojo prieširdžio užpakaliniame viršutiniame paviršiuje kartu su tarp abiejų tuščių venų ančių lokalizavusiais mazgais priklauso dorsaliniam dešiniojo prieširdžio subrezginių nervinių mazgų laukui, o dešiniojo prieširdžio priekinio paviršiaus mazgų telkinys, mūsų duomenimis, yra ventralinio dešiniojo prieširdžio subrezginių nervinių mazgų laukas. Priešingai R. B. Smith gautiems duomenims, priekiniame dešiniojo prieširdžio paviršiuje mazgai pasklidę plačiai nuo viršutinės tuščiosios venos pagrindo iki tarpširdinės vagos, siekdami abiejų prieširdžių priekinio paviršiaus apatinę dalį. Šoniniame dešiniojo prieširdžio paviršiuje, priešingai nei teigė R. B. Smith, mazgų beveik neradome, nes šioje vietoje yra mazgų neturinčios, ventralinio bei dorsalinio dešiniojo prieširdžio subrezginių nervinių mazgų laukus skiriančios zonos. Vainikinėje vagoje (kaip ir R. B. Smith) rasta epikardinių mazgų, iš kurių priekiniame paviršiuje esantys vainikiniai mazgai priklausė kairiajam ir dešiniajam vainikiniams subrezginiams, o užpakalinio paviršiaus vainikiniai mazgai – dorsaliniam kairiajam ir medialiniam subrezginiams. Įdomu pastebėti, kad mūsų tirti kairiojo ir dešiniojo vainikinių nervinių mazgų laukų mazgai buvo išplitę plačiau nei R. B. Smith atitinkamose vietose pažymėti mazgai, nes šio tyrimo metu mazgus aptikome ir priekiniame abiejų skilvelių paviršiuje. Be to, R. B. Smith vaisių širdyse mazgų skilvelių paviršiuje neaptiko, išskyrus kelis mazgelius naujagimio širdies viršūnės srityje. Kiti tyrėjai taip pat mini mazgus, paplitusius žmogaus skilvelių paviršiuje (2, 17, 19). R. B. Smith ir mūsų tyrimo duomenų nesutapimą dėl mazgų topografijos galima paaiškinti skirtingais tyrimo metodais: šio tyrimo metu nervinių mazgų lokalizacija buvo tirta didžiuliuose širdies preparatuose, o R. B. Smith – mazgų topografija buvo tirta histologiniuose pjūviuose. Tačiau šio tyrimo metu nervinių mazgų nerasta tarpširdinėje pertvaroje, kurioje, anot R. B. Smith bei S. Singh, taip pat lokalizavęsi mazgai (19, 24). Negalima griežtai neigti, jog mūsų naudotas tyrimo metodas įgalino išryškinti ir stebėti tik epikardinius nervinius mazgus. Pažymėtina, kad, naudojant tą patį acetylcholinesterazės

histocheminį metodą, eksperimentinių gyvūnų tarpširdinėje pertvaroje rasta nervinių mazgų (5, 7, 9). Anot D. H. Paužos su kolegomis, tarpširdinės pertvaros mazgai yra miokardinė–endokardinė tąsa tų gausių epikardinių mazgų, kurie yra pasklidę užpakalinės tarpširdinės vagos gilumoje (2).

Šio tyrimo metu nustatyta, kad jau ankstyvosios fetogenezės fazės vaisių širdyse epikardiniai nerviniai mazgai yra pasklidę septynių subrezginių nervinių mazgų laukuose. Palyginę mazgų lokalizaciją ankstyvosios ir vėlyvosios fetogenezės fazės vaisių širdyse, patvirtinome teiginį apie nervinių mazgų laukų lokalizacijos pastovumą prenataliniu laikotarpiu (23). Įdomu tai, kad nervinių mazgų laukų lokalizacija nekinta ir postnataliniu laikotarpiu tiek žmogaus, tiek ir gyvūno širdyje (2, 5).

Remiantis epikardinių mazgų kiekybinės analizės homologinėse širdies paviršiaus zonose ankstyvosios ir vėlyvosios fetogenezės fazės vaisiuose duomenimis, galima tvirtinti, kad mazgų skaičius prenatalinio laikotarpio tirtose stadijose nekinta, nes faktiškai tik vienoje zonoje iš 31 pastebėtas statistiškai reikšmingas skirtumas. Šio tyrimo metu pateiktų vaisių mazgų skaičių palyginimas su suaugusių žmonių, vaikų, naujagimių ir vėlyvosios fetogenezės stadijos vaisių širdyse aptiktų mazgų skaičiais (2) žymesnių skirtumų taip pat nerasta. Tikėtina, kad širdies mazgų skaičiaus tam tikrose zonose nežymūs skirtumai tarp ankstyvosios ir vėlyvosios fetogenezės fazės vaisių širdžių yra tik atsitiktinumas, kuris natūraliai pasireiškia didėjant širdies anatominiams parametrams prenataliniu laikotarpiu. Pastarasis reikšminys pastebėtas ir žmogaus, ir gyvūno postnataliniu laikotarpiu (2, 4).

Remiantis mazgų pasklidimo ir jų skaičių homologinėse širdies zonose palyginimu, galima manyti, kad širdies mazgų pasklidimas ir skaičius nėra susiję su vaisių amžiumi, bet greičiausiai yra individualūs kiekvienai širdžiai. Individualus mazgų pasklidimas ir skaičius konstatuotas ir suaugusio žmogaus, ir gyvūno širdyse (2, 5).

Šio tyrimo metu nustatyta 15 savaičių žmogaus vaisiaus širdies epikardinių nervų mazgų topografija aki-vaizdžiai diferencijuotuose septyniuose nervų subrezginiuose, apibūdintuose ankstesnėje studijoje (2), rodo, kad jau ankstyvojoje fetogenezės fazėje žmogaus vaisiaus intrakardinė nervų sistema yra morfologiškai išsivysčiusi. Nors žmogaus antenatalinėje širdyje autonominė nervų sistema bei neurohumoralinė reguliacija nėra funkciškai visiškai susiformavusios (28), imuno-histocheminiai tyrimai (29) patvirtina, kad tiek simpatinis, tiek parasimpatinis širdies inervacijos cheminis kodavimas pasireiškia jau 7–12 savaičių vaisiaus

širdyje. Vis dėlto negalima pamiršti, kad žmogaus intrakardinės nervų sistemos struktūrinė ir funkcinė raiška tęsiasi visą žmogaus gyvenimą (2, 21, 30).

### Išvados

Penkiolikos savaičių, kaip ir visų kitų ankstyvosios bei vėlyvosios fetogenezės stadijų vaisių širdies epikardiniai mazgai tiek savo lokalizacija, tiek skaičiumi nesiskiria nuo suaugusio žmogaus. Epikardinių mazgų skaičius ir pasklidimas vaisių širdyse individualiai va-

rijuoja ir, šio tyrimo duomenimis, nėra susiję su gestaciniu amžiumi.

### Padėka

Autoriai nuoširdžiai dėkoja Kauno medicinos universiteto Anatomijos instituto prof. D. H. Paužai už vertingas metodines pastabas ir patarimus. Autoriai taip pat dėkingi prof. R. Stropui už kritinį požiūrį į atliktą darbą, kuris paskatino pakartotinai įvertinti gautus tyrimo duomenis ir juos pateikti.

## Distribution of the epicardiac neural ganglia in human fetuses of different age

Inga Saburkina, Valdas Šarauskas<sup>1</sup>, Darius Pranys<sup>1</sup>, Valdas Skripka, Gertrūda Skripkienė

*Institute of Anatomy, <sup>1</sup>Clinic of Pathological Anatomy, Kaunas University of Medicine, Lithuania*

**Key words:** heart innervation, autonomic ganglia, human fetus, acetylcholinesterase.

**Summary. Objective.** The epicardiac neural ganglia of the adult human heart are distributed in the seven neural ganglionated subplexuses. The aim of the present investigation was to determine the distribution of the epicardiac ganglia in human fetuses of different age, because intrinsic cardiac nervous system of the human fetus has not been enough investigated so far.

**Material and methods.** In the present study seventeen human fetus hearts were investigated, in which epicardiac neural ganglionated plexus was visualized by histochemical method for acetylcholinesterase.

**Results.** Analysis of the total hearts preparations showed that: (1) the epicardiac neural ganglionated plexus of the fetus at fifteen weeks of gestation has already differentiated into seven ganglionated subplexuses, structure of which is typical for the adult human heart; (2) the epicardiac plexus of fetuses at 15–40 weeks of gestation contains on average  $865 \pm 40$  epicardiac ganglia, that may widely range in number from 644 to 1193; (3) the largest number of the neural ganglia is concentrated on the posterior surface of both atria, where up to 76% of all ganglia maybe located; (4) the difference between the number of epicardiac ganglia in the human fetuses at the early (15–25 weeks) and late (26–40 weeks) stages of fetogenesis is not statistically significant ( $p > 0.05$ ).

**In conclusion,** both the distribution and the number of the epicardiac ganglia of fetuses ranging from 15 to 40 weeks of gestation are not age-dependent but varied substantially from heart to heart.

---

Correspondence to I. Saburkina, Institute of Anatomy, Kaunas University of Medicine, A. Mickevičiaus 9, 44307 Kaunas, Lithuania. E-mail: tedeinga@yahoo.com

### Literatūra

1. Ardell JL. Structure and function of mammalian intrinsic cardiac neurons. In: Armour JA, Ardell JL, editors. Neurocardiology. New York, Oxford University Press; 1994. p. 95–114.
2. Pauza DH, Skripka V, Pauziene N, Stropus R. Morphology, distribution, and variability of the epicardiac neural ganglionated subplexuses in the human heart. *Anat Rec* 2000; 259:353–82.
3. Marron K, Wharton J, Sheppard MN, et al. Distribution, morphology, and neurochemistry of endocardial and epicardial nerve terminal arborizations in the human heart. *Circulation* 1995;92:2343–51.
4. Pauza DH, Skripka V, Pauziene N, Stropus R. Anatomical study of the neural ganglionated plexus in the canine right atrium: implications for selective denervation and electrophysiology of the sinoatrial node in dog. *Anat Rec* 1999; 255:271–94.
5. Pauza DH, Skripka V, Pauziene N. Morphology of the intrinsic cardiac nervous system in the dog: a whole-mount study employing histochemical staining with acetylcholinesterase. *Cells Tissues Organs* 2002;172:297–320.
6. Pauza DH, Pauziene N, Pakeltyte G, Stropus R. Comparative quantitative study of the intrinsic cardiac ganglia and neurons in the rat, guinea pig, dog and human as revealed by histochemical staining for acetylcholinesterase. *Ann Anat* 2002;184:125–36.
7. Batulevicius D, Pauziene N, Pauza DH. Topographic morphology and age-related analysis of the neuronal number of the rat intracardiac nerve plexus. *Ann Anat* 2003;185:449–59.
8. Batulevičius D, Paužienė N, Pauža DH. Key anatomic data

- for the use of rat heart in electrophysiological studies of the intracardiac nervous system. *Medicina (Kaunas)* 2004;40:253-9.
9. Batulevicius D, Pauziene N, Pauza DH. Architecture and age-related analysis of the neuronal number of the guinea pig intrinsic cardiac nerve plexus. *Ann Anat* 2005;187:225-43.
  10. Baptista CA, Kirby ML. The cardiac ganglia: cellular and molecular aspects. *Kaohsiung J Med Sci* 1997;13:42-54.
  11. Braas KM, May V, Harakall SA, Hardwick JC, Parsons RL. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide expression and modulation of neuronal excitability in guinea pig cardiac ganglia. *J Neurosci* 1998;18:9766-79.
  12. Edwards FR, Hirst GD, Klemm MF, Steele PA. Different types of ganglion cell in the cardiac plexus of guinea-pigs. *J Physiol* 1995;486 ( Pt 2):453-71.
  13. Hardwick JC, Mawe GM, Parsons RL. Evidence for afferent fiber innervation of parasympathetic neurons of the guinea-pig cardiac ganglion. *J Auton Nerv Syst* 1995;53:166-74.
  14. Hardwick JC, Mawe GM, Parsons RL. Tachykinin-induced activation of non-specific cation conductance via NK3 neurokinin receptors in guinea-pig intracardiac neurones. *J Physiol* 1997;504 (Pt 1):65-74.
  15. Ardell JL, Butler CK, Smith FM, Hopkins DA, Armour JA. Activity of in vivo atrial and ventricular neurons in chronically decentralized canine hearts. *Am J Physiol* 1991;260: H713-21.
  16. Cheng Z, Powley TL, Schwaber JS, Doyle FJ, 3rd. Vagal afferent innervation of the atria of the rat heart reconstructed with confocal microscopy. *J Comp Neurol* 1997;381:1-17.
  17. Armour JA, Murphy DA, Yuan BX, Macdonald S, Hopkins DA. Gross and microscopic anatomy of the human intrinsic cardiac nervous system. *Anat Rec* 1997;247:289-98.
  18. Yuan BX, Ardell JL, Hopkins DA, Losier AM, Armour JA. Gross and microscopic anatomy of the canine intrinsic cardiac nervous system. *Anat Rec* 1994;239:75-87.
  19. Singh S, Johnson PI, Lee RE, et al. Topography of cardiac ganglia in the adult human heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:943-53.
  20. Arora RC, Waldmann M, Hopkins DA, Armour JA. Porcine intrinsic cardiac ganglia. *Anat Rec* 2003;271A:249-58.
  21. Jurgaitienė R, Paužienė N, Aželis V, Žurauskas E. Morphometric study of age-related changes in the human intracardiac ganglia. *Medicina (Kaunas)* 2004;40:574-81.
  22. Smith RB. The development of the intrinsic innervation of the human heart between the 10 and 70 mm stages. *J Anat* 1970;107:271-9.
  23. Smith RB. Intrinsic innervation of the human heart in foetuses between 70 mm and 420 mm crown-rump length. *Acta Anat* 1971;78:200-9.
  24. Smith RB. The occurrence and location of intrinsic cardiac ganglia and nerve plexuses in the human neonate. *Anat Rec* 1970;166:33-40.
  25. Karnovsky MJ, Roots L. A "Direct-Coloring" thiocholine method for cholinesterases. *J Histochem Cytochem* 1964; 12:219-21.
  26. Pauza DH, Pauziene N, Tamasauskas KA, Stropus R. Hilum of the heart. *Anat Rec* 1997;248:322-4.
  27. Pauža DH, Paužienė N, Tamašauskas K, Stropus R. Širdies vartai. (Heart Hilum.) *Medicina (Kaunas)* 1996;32:35-7.
  28. Papp JG. Autonomic responses and neurohumoral control in the human early antenatal heart. *Basic Res Cardiol* 1988;83:2-9.
  29. Gordon L, Polak JM, Moscoso GJ, Smith A, Kuhn DM, Wharton J. Development of the peptidergic innervation of human heart. *J Anat* 1993;183 (Pt 1):131-40.
  30. Stropus RA. Age-related changes in the cholinergic and adrenergic nerve elements of the human heart and their status in cardiovascular pathology. *Arkh Patol* 1979;41:44-51.

*Straipsnis gautas 2005 10 04, priimtas 2005 11 15*

*Received 4 October 2005, accepted 15 November 2005*