

Timing karotické endarterektomie

The Timing of Carotid Endarterectomy

Souhrn

Timing karotické endarterektomie (CEA) po proběhlé cévní mozkové příhodě (CMP) je kontroverzní téma. Operace je většinou stále prováděna s odstupem 4–6 týdnů od CMP z obavy, aby nevznikla hemoragická transformace ischemického ložiska. Nové prospektivní studie a metaanalýzy původních studií prokázaly neopodstatněnost paušálního odkládání výkonu. Součet rizika vzniku recidivy CMP a odložené CEA bývá vyšší než riziko časně provedené operace. Dělení operačních výkonů na akutní a plánované je nedostatečné. Načasování operace by mělo být rozděleno do tří časových stupňů: 1. emergentní; 2. urgentní a 3. elektivní na podkladě tří základních kritérií: a) klinického obrazu, b) angiografického nálezu a c) nálezu na počítačové tomografii nebo magnetické rezonanci. Provedení CEA se v závislosti na timingu ve většině případů pohybuje v oblasti sekundární prevence až po kurativní zákrok u selektované skupiny nemocných s akutním iktem nebo CMP na hemodynamickém podkladě. Ve sdělení analyzujeme vývoj názorů na timing karotické endarterektomie po proběhlé CMP.

Abstract

The timing of carotid endarterectomy (CEA) after a stroke remains a controversial area. Surgery is still, for the most part, delayed for 4 to 6 weeks post stroke due to the risk of postoperative intracerebral hemorrhage. More recently prospective studies and meta-analyses of existing data have shown this arbitrary delay to be unnecessary. The combined risk of stroke recurrence and delayed surgery is higher than the risk of an early endarterectomy. The division of surgery into acute and delayed is inadequate. The timing of CEA should have three levels: 1. emergent, 2. urgent and 3. delayed based on the strength of three essential criteria: a) clinical status, b) angiographic characteristics and c) CT or MRI findings. With regard to timing, the performing of a CEA is mostly for secondary prevention but may advance to become a treatment for the original cause of the problem in a selected group of patients with acute ictus or haemodynamic strokes. This article reviews the background of timing in carotid endarterectomy performed post stroke.

**J. Mraček, I. Holečková,
J. Mork, M. Choc**

Neurochirurgické oddělení LF UK
a FN Plzeň



MUDr. Jan Mraček
Neurochirurgické oddělení
LF UK a FN
Alej Svobody 80
304 60 Plzeň
e-mail: mracek@fnplzen.cz

Přijato k recenzi: 22. 1. 2008

Přijato do tisku: 3. 6. 2008

Klíčová slova

karotická endarterektomie – timing
– emergentní – urgentní – elektivní
– cévní mozková příhoda – tranzitorní
ischemická ataka – intracerebrální
hemoragie

Key words

carotid endarterectomy – timing
– emergency – urgent – elective
– stroke – transient ischemic attack
– intracerebral hemorrhage

Úvod

Optimální indikace karotické endarterektomie (CEA) byla stanovena na základě výsledků multicentrických prospektivních randomizovaných studií. Jako jedinou cévně neurochirurgickou operaci ji lze považovat za léčebný postup spočívající na podložených důkazech (Evidence Based Medicine). Studie potvrdily, že stupeň stenózy krkavice je nejvýznamnější determinantou prospěšnosti CEA [1–3]. Vedle stupně stenózy hraje další významnou roli perioperační morbidita a mortalita (M/M) konkrétního pracoviště. Je obecně známo, že M/M rezultující z CEA je závislá na charakteru cévní mozkové příhody (CMP) a timingu operace [4]. Uvádí se, že při časném provedení operace je nemocný ohrožen hemoragickou transformací ischemického ložiska a progresí ischemie [5–10], na druhé straně odklad výkonu je spojen s 2–21% rizikem recidivy CMP [11–15] a rizikem okluze krkavice [16]. Důvodem tradičního šestitýdenního odkladu CEA byla vysoká M/M operace při časném provedení po CMP. Tyto studie však byly prováděny před érou počítačové tomografie (CT), a lze proto předpokládat, že nebyli vyřazeni nemocní s již existující intracerebrální hemoragií, popřípadě s rozsáhlou ischemií. Často byli operováni i nemocní v bezvědomí [5,6,8,16,17]. I některé novější velké randomizované studie ještě doporučovaly odložit CEA o 4–6 týdnů po CMP [2,3]. Nové prospektivní studie a metaanalýzy původních randomizovaných multicentrických studií (NASCET a ECST) však neprokazují vyšší riziko časně CEA a upozorňují na neopodstatněnost všeobecného odkládání výkonu [4,7,14,18,19]. Riziko recidivy CMP je nejvyšší časně po proběhlé CMP, s rostoucím časovým odstupem od příhody výrazně klesá. Součet rizika opakování CMP a plánované CEA proto často převyšuje riziko akutního výkonu, který recidivě příhody zabrání [20]. Doporučení American Heart Association (AHA) pro CEA vyčíslují maximální přípustné operační riziko u asymptomatické stenózy, tranzitorní ischemické ataky (TIA) a CMP. Ve vztahu k timingu operace je však stále pouze doporučováno provést CEA do

šesti měsíců po CMP, není však upřesněna urgentnost výkonu v rámci tohoto intervalu [21–24]. V praxi není pravidlo šestitýdenního odkladu CEA již dogmaticky dodržováno. Zde se nabízí připomenout analogii léčby mozkových aneurysmat, která byla v minulosti operována odloženě, a významné procento nemocných zemřelo ještě před operací na rerupturu výdutě.

Nemocní po CMP indikovaní k CEA tvoří velmi heterogenní skupinu s různým rizikem výkonu na podkladě mnoha faktorů: typu CMP, klinické symptomatiky, charakteru stenózy, postiženého cévního teritoria, velikosti infarktového ložiska, přetlaku středočárových struktur a přítomnosti přidružených chorob. Největší vliv na riziko CEA má bezesporu klinický obraz, na který ve většině prací paradoxně není brán příliš velký ohled a jeho hodnocení není standardizováno [4]. Očekávanou a logickou informací je, že M/M CEA se liší, je-li hodnocena cévním chirurgem, nebo odborníkem schopným kvalifikovaného neurologického vyšetření a pooperačního sledování (neurolog, neurochirurg) [4]. Samozřejmě by mělo být posuzování prezentovaných výsledků CEA konkrétního pracoviště nezávislým neurologem. Ve většině prací jsou nemocní selektováni podle jednoduchých a tzv. snadno objektivizovatelných parametrů (porucha vědomí, hypodenzita na CT a její velikost, přetlak středočárových struktur atd.). Dochází tím k přílišnému zjednodušení odborného pohledu a výsledky pak nejsou zcela validní [25]. Navíc drtivá většina provedených studií jsou studie retrospektivní.

Rozlišení operačních výkonů na akutní a plánované z hlediska přístupu k terapii CMP je nedostatečné. Anglosaská terminologie rozlišuje tři časové stupně, které se zdají být optimální nejen v terapii CMP, ale obecně i v cerebrální patologii. Emergentně znamená zákrok provést řádově v minutách až hodinách, urgentně (časně) v hodinách až dnech a elektivně (odloženě) v intervalu dnů až týdnů. Timing CEA je vhodné dělit do těchto tří časových stupňů.

O načasování operace by mělo rozhodovat zhodnocení základních tří sku-

tečností: prvním je klinický obraz a jeho dynamika, druhým charakter stenózy při grafickém zobrazení a třetím výskyt patologického nálezu na CT nebo magnetické rezonanci (MRI) [26].

V našem sdělení předkládáme souhrnnou analýzu vývoje názorů na timing karotické endarterektomie po proběhlé CMP.

1. Timing ve vztahu ke klinickému obrazu

A. Dokončená malá a střední CMP

Po dokončené CMP bývá CEA odkládána o 4–6 týdnů, aby se zabránilo hemoragické transformaci infarktového ložiska vyvolané reperfuzí zóny ischemie. Odklad výkonu dává čas ke stabilizaci klinické symptomatiky a částečné rekonstrukci cév v zóně ischemie [5]. Tato doporučení vycházela z pitevnických nálezů a závěrů prací z období před érou CT, kdy nebylo možno rozlišit, zda zhoršení klinického stavu nastalo na podkladě progresu ischemie nebo vzniku ICH (intracerebrální krvácení). Bruetman et al a podobně i Wylie et al doporučovali vyčkat nejméně 1–2 týdny na stabilizaci klinické symptomatiky, nebo aspoň 24 hod na restauraci cév zóny infarktu a poukazovali na souvislost ICH a obnovení krevního průtoku v ischemické zóně [5,6]. Blaisdel et al ve své studii poukázali na lepší výsledky u nemocných po operaci provedené až 14 dnů po vzniku symptomů [8]. Na zvýšené riziko pooperační embolizace při operaci provedené do čtyř měsíců (66 %) než po čtyřech měsících (21 %) od vzniku symptomů upozornili Harrison a Marshall [27]. Caplan et al popsali zvýšené riziko CEA provedené do pěti týdnů po CMP u pacientů s arteriální hypertenzí [28]. Statisticky signifikantně vyšší výskyt (18,5 %) pooperační CMP u nemocných operovaných časně ve srovnání s nulovým výskytem u nemocných operovaných po pěti týdnech zjistili Giordano et al doporučili kontraindikovat CEA do pěti týdnů po CMP [7]. Zatímco první publikované práce doporučovaly odklad CEA o 1–2 týdny [5,6,8] a pozdější studie o šest týdnů [7,28], postupně byl všeobecně akceptován interval 4–6týdenního odkladu CEA po CMP [25,29].

S rozvojem nových zobrazovacích metod a pochopením patofyziologie mozkové ischemie začal být dosavadní postup odkladu operace zpochybňován a považován za neopodstatněný. Většina studií publikovaných v posledních 20 letech neprokázala vyšší riziko časné CEA, ale naopak její benefit v prevenci recidivy iktu. Dosick et al zjistili výskyt recidivy CMP u nemocných čekajících na plánovanou CEA (šest týdnů) ve výši 9,6 %. Proto nemocné po CMP s negativním CT nálezem začali operovat časné (do 14 dnů) a dosáhli při tom nulové mortality a 0,9% morbidity [11]. Na druhé straně Whittmore et al nepozorovali vznik ani jedné recidivy CMP u 28 nemocných po malé CMP operovaných do čtyř týdnů [30]. Podobně Rosenthal et al poukázali na nižší výskyt recidivy iktu před operací provedenou do tří týdnů (3 %) než u operovaných po třech týdnech (5,3 %) [31]. Nebyl zjištěn signifikantní rozdíl v MM u nemocných operovaných do šesti týdnů a po šesti týdnech [32,33]. Gasecki et al ve své retrospektivní metaanalýze nemocných ze studie NASCET zjistili, že kombinované riziko odložené CEA (5,2 %) a recidivy CMP v průběhu 30 dnů (4,9 %) je významně větší než riziko časné operace (4,8 %), která recidivě iktu zabrání [14]. Ballota et al i Wolfe et al prokázali identický výskyt perioperační CMP (2 %) u časné i pozdní CEA (po 30 dnech) a provedení časné operace u nemocných s neinvalidizujícím iktem považovali za bezpečné [18,34]. Analýzu výsledků studií porovnávajících časnou a odloženou CEA v období 1980–2000 provedli Bond et al [4]. Nejistili rozdíl v rizikovosti časné a elektivní operace u nemocných se stabilními symptomy CMP. Rothwell et al ve své metaanalýze studií NASCET a ECST prokázali velmi významný benefit CEA v závislosti na čase. Ideálně by operace měla být provedena do 14 dnů od posledních klinických symptomů CMP, s rostoucím časovým odstupem její užitek významně klesá [19]. Ojedinělý opačný názor zastávají Rockman et al, kteří na základě zkušeností s 2 537 CEA doporučují nadále odkládat CEA o čtyři týdny. Ve svém souboru zjistili vyšší peri-

operační riziko CMP u nemocných operovaných dříve než čtyři týdny po CMP i TIA [35].

Drtivá většina publikovaných studií byla retrospektivních. V ojedinělé pilotní prospektivní randomizované studii týkající se urgentní CEA po CMP byli Mead et al schopni randomizovat pouze 2 % nemocných, ostatní nebyli vhodnými kandidáty pro urgentní operační řešení [36].

Odklad CEA u symptomatické stenózy vnitřní krkavice (arteria carotis interna, ACI) vystavuje nemocné značnému riziku recidivy CMP, které můžeme předejít časně provedenou operací. Recentní data dokládají, že CEA může být provedena dříve, než bylo původně doporučováno. Nemocní se stabilním malým iktem z časné CEA jednoznačně profitují. Provedení CEA krátce po diagnóze CMP má stejné riziko jako operace po TIA [10,11,14,30–32]. Přestože zjištění hypodenzity na CT dle některých studií zvyšuje operační riziko [37,38], není nutno u nemocných se stabilním neurologickým deficitem bez známek expanzivního chování ischemického ložiska a bez poruchy vědomí CEA odkládat [10,14,25,30]. Riziko urgentní CEA je pravděpodobně jen nevýznamně větší než operace po TIA.

B. Dokončená velká CMP

Velký dokončený iktus vzniká převážně na podkladě rozsáhlé ischemie, která bývá doprovázena poruchou vědomí. Operovat v akutní fázi nemocné s poruchou vědomí na podkladě expanzivní hypodenzity s přetlakem středočárových struktur je kontraindikováno pro neúměrné operační riziko [8]. Časná CEA u nemocných po velké CMP nemá uplatnění, diskutabilní je i samotná indikace elektivní operace. Zachránit průchodnou magistralní mozkovou cévu (kolaterální oběh, cerebrovaskulární rezerva) a zabránit recidivě CMP u mladšího perspektivního nemocného s předpokládanou parciální úpravou neurologického deficitu však své opodstatnění má [39].

C. Tranzitorní ischemická ataka (TIA)

TIA je cenný dar upozorňující na blížící se neštěstí – dokončený iktus. Jde o závažný

stav, který vyžaduje urgentní diagnostiku a léčbu podobně jako u koronárních syndromů. Benavente et al uvádějí jednoznačně častější vznik dokončené CMP po TIA než po vlastním dokončeném iktu [40]. Riziko časné CMP po TIA je nepochybně větší, než bylo uváděno, zejména pokud se jedná o rizikovou TIA, jejíž příčinou je stenóza vnitřní krkavice [41–46]. Terapeutické okno mezi TIA a CMP je velmi krátké, jedná se řádově o hodiny až dny. Je proto hrubá chyba CEA po TIA odkládat. Časné provedení CEA po TIA na podkladě stenózy krkavice přináší nemocným největší užitek. Naléhavost tohoto zjištění podporují metaanalýzy původních studií, které prokázaly jednoznačně časově vázaný přínos CEA. Operace má největší účinnost, pokud je provedena do 14 dnů po TIA, poté její efekt rychle klesá [19]. Je-li indikována po více než 12 týdnech od poslední příhody, benefit u stenóz 50–69 % již nepřináší [19].

Retinální ischemická ataka není z pohledu vzniku recidivy CMP tak riziková jako cerebrální příhoda [19]. Podobně menší prediktivní hodnotu má symptomatika ze zadní jámy [47]. Morbidita a mortalita CEA pro amaurosis fugax je nižší než pro TIA nebo dokončenou CMP, a dokonce nižší než u operace asymptomatické stenózy [4]. Přes toto zjištění AHA nediferencuje své doporučení maximální operační MM pro okulární a cerebrální příhodu [23].

D. Crescendo TIA, Stroke in Evolution a akutní CMP

CEA po TIA a dokončeném iktu je, až na výjimku hemodynamické etiologie CMP, sekundární prevencí cévní mozkové příhody. Zatímco CEA u crescendo TIA je na pomezí preventivního a kurativního výkonu, v případě stroke in evolution (pokračující iktus) a akutní CMP je endarterektomie již bezesporu léčbou kauzální. Jedná se o odlišnou problematiku u nemocných neurologicky nestabilních. Chirurgická léčba nemocných s nestabilním neurologickým deficitem je jednoznačně rizikovější než u nemocných neurologicky stabilních. Akutní operace by proto měla být indi-

kována pouze v případě, kdy očekáváme lepší výsledky než při terapii konzervativní [48].

Crescendo TIA a stroke in evolution jsou přesně definované klinické jednotky, které mají špatnou prognózu při samotné konzervativní léčbě [4]. Přestože někteří autoři poukazují na čtyřnásobné operační riziko ve srovnání s neurologicky stabilními nemocnými [4], z urgentního operačního řešení nemocní většinou profitují [49,50]. Piotrowski et al nezjistili signifikantní rozdíl rizika CEA u nemocných ve fázi plató CMP oproti nemocným operovaným s nestabilním neurologickým deficitem [32]. Nehler et al dávají přednost nejprve antikoagulační léčbě a operaci indikují odloženě, resp. urgentní CEA indikují pouze v případě progresu klinických symptomů přes nasazenou antikoagulační léčbu [51]. Loftus et al operují každou crescendo TIA urgentně po předchozí 24hodinové heparinizaci [29,52].

Provádění CEA pro akutní CMP je kontroverzní téma. Je třeba stále mít na mysli, že CMP u mnoha pacientů může mít jinou než karotickou příčinu. O operaci můžeme proto uvažovat pouze u definované specifické subpopulace s jasnou karotickou etiologií akutní CMP na podkladě trombozy ACI. Smyslem akutní rekanalizace tepny je obnovit krevní průtok do hypoperfundované mozkové tkáně. Zda je toho dosaženo trombolýzou nebo chirurgickou rekanalizací je ve svém důsledku lhostejné. S rozvojem intervenční neuroradiologie se akutní CEA dále posouvá na periferii zájmu neurologů. Indikace emergentní CEA v léčbě akutního CMP je problematické téma zejména proto, že existuje všeobecně schválený standardní léčebný postup u akutní CMP, kterým je intravenózní trombolýza [53]. Operace by proto měla být primárně indikována pouze u nemocných k intravenózní trombolýze neindikovaných. Protože trombolýza má relativně malou účinnost a je navíc indikována u velmi malého procenta nemocných s CMP, hledají se účinnější léčebné postupy. Domníváme se, že využití emergentní CEA u akutní CMP by mohlo mít podobné postavení

jako intraarteriální trombolýza, kterou je možno léčit nemocné mezi 3.–6. hodinou. Právě nemocní s těžkým deficitem na podkladě trombozy velkých tepen (vnitřní krkavice), u kterých lze předpokládat minimální účinnost neselektivního intravenózního podání trombololytika, by měli být vhodnými kandidáty akutní trombendarterektomie. Přítomnost penumbry (polostín) je významným předpokladem pro zlepšení klinického stavu. Individualizace nemocných na podkladě přítomné difúzní perfúzní (DWI/PWI) MRI neshody (mismatch) nebo multimodálního CT vyšetření (blood volume/time to peak) by měla pomoci v selekci skupiny profitující z emergentní CEA v období 3–9 hod. U většiny nemocných s akutním iktem indikovaných k emergentní CEA se však stále jedná o „in hospital stroke“ (iktus vzniklý při hospitalizaci). Akutní trombektomie je samozřejmě indikována a prováděna při vzniku CMP na pokladě pooperační trombozy ACI a v některých případech rozvoje trombozy ACI při zavádění karotického stentu [54]. Někteří autoři popisují relativně malý klinický dopad reoperace a rekanalizace tepny, který však byl způsoben buď časovou prodlevou, nebo jinou než trombotickou příčinou pooperační CMP [55]. Pokud má operace přinést nemocnému s pooperační CMP užitek, je nezbytné grafické potvrzení trombozy ACI a emergentní trombektomie [55].

Obecně platí, že hloubka neurologického deficitu v době operace souvisí se špatným outcome CEA [48]. U akutní CMP s těžkým fixním neurologickým deficitem a poruchou vědomí je CEA kontraindikována pro vysokou mortalitu operace (20–37 %) [56]. Nicméně Meyer et al popsali dramatické zlepšení u 38 % a parciální zlepšení klinického stavu u 29 % nemocných s těžkým neurologickým deficitem na podkladě akutní trombozy ACI, u kterých byla provedena emergentní trombendarterektomie [56]. Beneš et al ve svém souboru 21 nemocných uvádějí zlepšení po emergentní operaci pouze u stroke in evolution, u nemocných od počátku s neměnným těžkým deficitem (completed stroke), pooperační zlepšení nenastalo [57].

Některé novější studie dokládají efektivitu emergentní CEA u vysoce selektovaných nemocných s akutní CMP a stroke in evolution [58–61]. Význam emergentní operace tkví jednak v zabránění opakování embolizace, jednak ve zlepšení prokrvení zóny penumbry. Schneider et al popisují excelentní výsledky u vybrané skupiny nemocných (vyřazení komatózní nemocní a nemocní se známkami ICH a ischemie na CT), kteří podstoupili emergentní CEA. U všech nemocných došlo do 90 dnů k úpravě původně těžkého neurologického deficitu [62]. Herzig et al poukazují na lepší léčebné výsledky u nemocných s akutní CMP na podkladě trombozy ACI, u kterých byla provedena emergentní CEA, ve srovnání se skupinou, jež podstoupila akutní intravenózní trombolýzu [63].

Standardizací léčby akutního iktu se počty nemocných indikovaných k emergentní CEA spíše snižují. Avšak vzhledem k malé účinnosti dosavadních léčebných postupů by akutní CEA neměla být posouvána na periferii zájmu. Autoři recentních studií se shodují, že existuje selektovaná skupina, která může profitovat z emergentní CEA. Souhlasně konstatují, že absolutní kontraindikací je kóma, ICH a hypodenzita přesahující více než 30 % teritoria střední mozkové tepny [58–63]. Absence prospektivních randomizovaných studií však vylučuje standardizovat užití emergentní CEA u akutní CMP a stroke in evolution i urgentní CEA u crescendo TIA [25].

2. Timing ve vztahu k angiografickému nálezu stenózy

Je prokázáno a všeobecně akceptováno, že riziko CMP se zvyšuje se stupněm významnosti stenózy. Stupeň stenózy je nezávislým rizikovým faktorem recidivy CMP [19]. Po dvou letech od vzniku dokončené CMP riziko recidivy rapidně klesá a zůstává nadále nízké u všech stupňů stenóz (1–3 % ročně) [19]. Na druhé straně operační riziko se stupněm stenózy nevzrůstá [19]. Těsné a filiformní (niťovité) stenózy by měly být řešeny časně. Obraz pseudookluze byl

považován za indikaci urgentní operace z důvodů vysokého rizika CMP [26,64]. Rothwell et al a Morgenstern et al však zjistili, že redukování cévního lumen a zpomalený krevní proud nad těsnou stenózou paradoxně snižují riziko recidivy CMP na embolizačním podkladě [65,66]. Vysoké riziko hemodynamické CMP při těsné stenóze ACI nebo pseudookluzi a porušené cerebrovaskulární rezervní kapacitě (CVRC) prokázali Blaser et al [67]. Důvodem aktivního přístupu u preokluzí zůstává riziko ztráty magistralní mozkové tepny, ať už by její obliterace proběhla symptomaticky (hemodynamický iktus) nebo asymptoticky.

Nepřítomnost plátu je vysoce relevantní faktor, který zvyšuje riziko CMP u všech stupňů stenózy [68]. Navíc riziko CMP u nepravidelného plátu velmi významně vzrůstá se stupněm stenózy [69].

Vysoké riziko CMP je popisováno u karotické okluzy při druhostranné asymptotické stenóze [70,71]. Nález okluzy ACI a druhostranné stenózy koreluje s porušenou CVRC a vysokým rizikem CMP [67]. Zúžený arteriální lumen a zpomalené plnění nad těsnou stenózou vede ke vzniku okluzy, která však proběhne asymptoticky, pokud ipsilaterální vazoreaktivita není porušena [67].

Přítomnost intraluminálního trombu byla původně považována za indikaci k akutní trombendarterektomii i přes vyšší perioperační riziko iktu [72]. Později bylo prokázáno, že heparinizace předcházející operaci významně sníží perioperační MM [73,74]. V současné době převažuje doporučení ve všech případech nejprve heparinizovat a operovat časné při stabilním klinickém obraze, resp. odloženě (po šesti týdnech) při příznacích nestabilních [52].

Echolucentní pláty zjištěné při sonografickém vyšetření jsou považovány za nestabilní, a tudíž rizikové z pohledu nebezpečí CMP. Ve studii Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) však nebyla zjištěna závislost rizika CMP na množství měkkých složek přítomných ve sklerotickém plátu [75].

3. Timing ve vztahu k CT nálezu

Nativní CT vyšetření obtížně odliší ischemii od edému. Přesto se většina studií soustředí nejvíce na nález hypodenzity, paradoxně pravděpodobně z důvodů snadné objektivizovatelnosti. Naproti tomu klinický obraz a jeho dynamika je mnohem významnější faktor, který ve většině prací není sledován a hodnocen [4]. Hypodenzita je často považována za hlavní parametr předpovídající špatný výsledek časné CEA a bývá mnohdy příčinou odkladu operace z obavy, že nastane hemoragická transformace [29]. Pritz zdůrazňuje vliv přítomné hypodenzity na vznik komplikací při časné CEA, přičemž tato souvislost u elektivní CEA zjištěna nebyla [25]. Většina publikovaných studií však neprokázala korelaci outcome časné CEA a nálezu hypodenzity na CT [14,34,76]. Gasecki et al nezjistili asociaci mezi přítomností hypodenzního ložiska a rizikem CMP při časné CEA u neurologicky stabilních nemocných [14]. Prosté konstatování přítomnosti hypodenzity má malou výpovědní hodnotu, je-li vytrženo z kontextu. Je nutné upřesnit její charakter (velikost, postižené řečiště, expanzivní chování) a zejména ji korelovat s klinickým obrazem. Signifikantní vzestup MM urgentní CEA při pozitivním CT nálezu a akutní neurologické deterioraci popsali Riccota et al [38]. Je zřejmé, že hypodenzita na CT nevýznamně zvýší rizikovitost časné CEA, která je však převážena rizikem recidivy CMP v období před odloženou operací [11,14,37,38]. O timingu operace by mělo být rozhodnuto na podkladě korelace charakteru hypodenzity a neurologického deficitu.

Hlavní krevní proud po CEA je směřován do střední mozkové tepny (MCA). Nemocní s CMP v teritoriu MCA jsou proto ohroženi hemoragickou infarzací více, než je-li CMP lokalizována v jiné oblasti. Toni et al uvádějí, že 94 % všech krvácení probíhá v teritoriu MCA [77]. Bylo prokázáno, že čím je infarktové ložisko větší, tím je jeho hemoragická transformace pravděpodobnější [78]. Intracerebrální hemoragii po CEA lze považovat za nejvíce devastující

formu hyperperfuzního syndromu [79]. Její výskyt kolísá v rozmezí 0,3–1,2 % [80–83] a vzniká na podkladě kombinace několika rizikových faktorů. Vedle uváděné hypodenzity na CT [80,82,83] je hlavním rizikovým faktorem ICH zejména pooperační arteriální hypertenze [80,82,83], koagulační porucha [80,82,83] a peroperačně vzniklá ischemická příhoda [80,83,84]. Za vlastní mechanismus zodpovědný za vznik ICH je považován pooperační vzestup krevního průtoku v chronicky hypoperfuzované oblasti s maximálně dilatovaným cévním řečištěm, a tudíž porušenou cévní autoregulací [82,84–86]. K tomuto stavu může dojít bez ohledu na timing operace. ICH vzniká i u odložené CEA a po operaci asymptotické stenózy na podkladě identického mechanismu [82,87,88]. Znalostí rizikových faktorů a použitím jednoduchých preventivních a léčebných opatření lze riziko ICH zásadně snížit. Obava z ICH by proto neměla být důvodem odkladu CEA. [25,83,86].

Zjevně se jedná o spojitě nádoby – čím je infarktové ložisko větší, tím je větší neurologický deficit a pravděpodobnější výskyt poruchy vědomí. Nemocný se tak stává nevhodným kandidátem časné CEA [25].

Závěr

Dogmatické odkládání karotické endarterektomie o 4–6 týdnů od vzniku klinické symptomatiky je neopodstatněné. Součet rizika recidivy iktu a odložené operace často převyšuje riziko časné provedené CEA.

U nemocných se stabilním neinvalidizujícím iktem není důvod odkládat operaci. Naopak nemocní profitují z časné provedené CEA, jejíž rizika nejsou větší než rizika operace odložené.

Urgentní operace má největší význam u nemocných s TIA, neboť riziko recidivy CMP po TIA je vyšší než po dokončeném iktu. Operace přináší největší užitek, pokud je provedena do čtrnácti dnů od vzniku neurologických příznaků.

Urgentní CEA u selektované skupiny nemocných s crescendo TIA a stroke in evolution je efektivní. Její rutinní stan-

dardizované užití není však vzhledem k absenci prospektivních randomizovaných studií možné.

Využití emergentní CEA u akutního iktu je kontroverzní vzhledem k existenci schváleného standardního léčebného postupu – intravenózní trombolýzy. Operace by tak měla být paradoxně indikována pouze u nemocných k trombolýze kontraindikovaných. Specifické subpopulaci nemocných s jasnou karotickou etiologií CMP a přítomnou penumbrou by emergentní CEA mohla přinést užitek v časovém období 3–9 hod od vzniku neurologické symptomatiky. Přestože chybí prospektivní randomizované studie, u vysoce selektovaného souboru nemocných by tento léčebný postup měl mít své místo.

Filiformní stenóza a pseudookluze by měly být řešeny urgentně. K nálezu vlajícího intraluminálního trombu nad karotickou stenózou by mělo být operačně přístupováno odloženě – po předchozí antikoagulační léčbě. Nepravidelnost aterosklerotického plátu je důvodem k aktivnějšímu operačnímu přístupu. Korelace mezi přítomností měkkých složek plátu a rizikem CMP nebyla prokázána. Nález okluze a druhostranné stenózy ACI zvyšuje riziko hemodynamické CMP při porušené CVRC.

Analýzou literárních údajů jsme nezjistili jednoznačnou korelaci mezi samotným nálezem hypodenzity na CT a outcome CEA v závislosti na timingu operace. Nenalezli jsme také přímou příčinnou souvislost mezi timingem CEA, přítomností hypodenzity a vznikem pooperační intracerebrální hemoragie. Na druhé straně platí, že čím je větší infarktové ložisko, tím je pravděpodobnější jeho hemoragická transformace.

Literatura

1. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70–90%) or with mild (0–29%) carotid stenosis. *Lancet* 1991; 337(8752): 1235–1243.

2. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterec-

tomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991; 325(7): 445–453.

3. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 1998; 339(20): 1415–1425.

4. Bond R, Rerkasem K, Rothwell PM. Systematic review of the risk of carotid endarterectomy in relation to the clinical indication for and timing of surgery. *Stroke* 2003; 34(9): 2290–2301.

5. Bruetman ME, Fields WS, Crawford ES, DeBakey ME. Cerebral hemorrhage in carotid artery surgery. *Arch Neurol* 1963; 9: 458–467.

6. Wylie EJ, Hein MF, Adams JE. Intracranial hemorrhage following surgical revascularization for treatment of acute strokes. *J Neurosurg* 1964; 21: 212–215.

7. Giordano JM, Trout HH 3rd, Kozloff L, DePalma RG. Timing of carotid artery endarterectomy after stroke. *J Vasc Surg* 1985; 2(20): 250–255.

8. Blaisdell WF, Clauss RH, Galbraith JG, Imprato AM, Wylie EJ. Joint study of extracranial arterial occlusion. IV. A review of surgical consideration. *JAMA* 1969; 209(12): 1889–1895.

9. Thompson JE, Talkington CM. Carotid endarterectomy. *Ann Surg* 1976; 184(1): 1–15.

10. Little JR, Moufarrij NA, Furlan AJ. Early carotid endarterectomy after cerebral infarction. *Neurosurgery* 1989; 24(3): 334–338.

11. Dosick SM, Whalen RC, Gale SS, Brown OW. Carotid endarterectomy in the stroke patient: computerized axial tomography to determine timing. *J Vasc Surg* 1985; 2(1): 214–219.

12. Khanna HL, Garg AG. 774 carotid endarterectomies for strokes and transient ischemic attacks: comparison of results of early vs. late surgery. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1988; 42: 103–106.

13. Sacco RL, Foulkes MA, Mohr JP, Wolf PA, Hier DB, Price TB. Determinants of early recurrence of cerebral infarction. The Stroke Data Bank. *Stroke* 1989; 20(8): 983–989.

14. Gasecki AP, Ferguson GG, Eliasziw M, Clagett GP, Fox AJ, Hatchinski V et al. Early endarterectomy for severe carotid artery stenosis after a nondisabling stroke: results from the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. *J Vasc Surg* 1994; 20(2): 288–295.

15. Davenport RJ, Dennis MS, Wellwood I, Warlow CP. Complications after acute stroke. *Stroke* 1996; 27(3): 415–420.

16. Hunter JA, Julian DC, Dye WS, Javid H. Emergency operation for acute cerebral ischemia due to carotid artery obstructions. *Ann Surg* 1965; 162(5): 901–904.

17. Rob CG. Operation for acute completed stroke due to thrombosis of the internal carotid artery. *Surgery* 1969; 65(5): 862–865.

18. Ballota E, Da Giau G, Barachini C, Abbruzzese E, Saladini M, Meneghetti G. Early versus delayed carotid endarterectomy after a nondisabling ischemic stroke: a prospective randomized study. *Surgery* 2002; 131(3): 287–293.

19. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJM. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 2004; 363(9413): 915–924.

20. Gasecki AP, Eliasziw M. Timing of carotid endarterectomy after stroke. *Stroke* 1998; 29(12): 2667–2668.

21. Beebe HG, Clagett GP, DeWeese JA, Moore WS, Robertson JT, Sandok B et al. Assessing risk associated with carotid endarterectomy: a statement for health professional by an Ad Hoc Committee on Carotid Surgery Standards of the Stroke Council, American Heart Association. *Circulation* 1989; 79: 472–473.

22. Biller J, Feinberg WM, Castaldo JE, Whittemore AD, Harbaugh RE, Dempsey RJ et al. Guidelines for carotid endarterectomy: a statement for healthcare professionals from a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1998; 29(2): 554–562.

23. Moore WS, Barnett HJ, Beebe HG, Bernstein EF, Brener BJ, Brott T et al. Guidelines for carotid endarterectomy. A multidisciplinary consensus statement from the Ad Hoc Committee, American Heart Association. *Stroke* 1995; 26(1): 188–201.

TIMING KAROTICKÉ ENDARTEREKTOMIE

24. Goldstein LB, Adams R, Beckter K, Furberg CD, Gorelick PB, Hademenos G et al. Primary prevention of ischemic stroke: A statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke* 2001; 32(1): 280–299.
25. Pritz MB. Timing of carotid endarterectomy after stroke. *Stroke* 1997; 28(12): 2563–2567.
26. Walters BB, Ojemann RG, Heros RC. Emergency carotid endarterectomy. *J Neurosurg* 1987; 66(6): 817–823.
27. Harrison MJ, Marshall J. The finding of thrombus at carotid and its relationship to the timing of surgery. *Br J Surg* 1977; 64(7): 511–512.
28. Caplan LR, Skillman J, Ojemann R, Fields WS. Intracerebral hemorrhage following carotid endarterectomy: a hypertensive complication? *Stroke* 1978; 9(5): 457–460.
29. Baron EM, Baty DE, Loftus CM. The timing of carotid endarterectomy post stroke. *Neurol Clin* 2006; 24(4): 669–680.
30. Whittlemore AD, Ruby ST, Couch NP, Mannick JA. Early carotid endarterectomy in patients with small, fixed neurologic deficits. *J Vasc Surg* 1984; 1(6): 795–799.
31. Rosenthal D, Borrero E, Clark MD, Lamis PA, Daniel WW. Carotid endarterectomy after reversible ischemic neurologic deficit or stroke: is it of value? *J Vasc Surg* 1988; 8(4): 527–534.
32. Piotrowski JJ, Bernard VM, Rubin JR, McIntyre KE, Malone JM, Parent FN III et al. Timing of carotid endarterectomy after acute stroke. *J Vasc Surg* 1990; 11(1): 45–51.
33. Hoffmann M, Robbs J. Carotid endarterectomy after recent cerebral infarction. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999; 18(1): 6–10.
34. Wolfle KD, Pfadenhauer K, Bruijnen H, Becker T, Engelhardt M, Wachenfeld-Wahl C et al. Early carotid endarterectomy in patients with a nondisabling ischemic stroke: results of a retrospective analysis. *Vasa* 2004; 33(1): 30–35.
35. Rockman CB, Maldonado TS, Jacobowitz GR, Cayne NC, Gagne PJ, Riles TS. Early carotid endarterectomy in symptomatic patients is associated with poorer perioperative outcomes. *J Vasc Surg* 2006; 44(3): 480–487.
36. Mead GE, Murray H, Farrell A, O'Neill PA, McCollum CN. Pilot study of carotid surgery for acute stroke. *Br J Surg* 1997; 84(7): 990–992.
37. Graber JN, Vollman RW, Johnson WC, Levine H, Butler R, Scott RM et al. Stroke after carotid endarterectomy: risk as predicted by preoperative computerized tomography. *Am J Surg* 1984; 147(4): 492–497.
38. Riccota JJ, Ouriel K, Green RM, DeWese JA. Use of computerized cerebral tomography in selection of patients for elective and urgent carotid endarterectomy. *Ann Surg* 1985; 202(6): 783–787.
39. Ševčík P, Polívka J, Hess Z. Cerebrovaskulární rezerva bazilární a střední mozkové tepny. Komparativní studie s použitím transkraniální dopplerometrie a CO₂. *Cesk Slov Neurol N* 2005; 68/101(6): 378–381.
40. Benavente O, Eliasziw M, Streifler JY, Fox AJ, Barnett HJ, Meldrum H. Prognosis after transient monocular blindness associated with carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001; 345(15): 1084–1090.
41. Gladstone DJ, Kapral MK, Fang J, Lupaşcu A, Tu JV. Management and outcomes of transient ischemic attacks in Ontario. *CMAJ* 2004; 170(7): 1099–1104.
42. Gladstone DJ. Commentary: Toward an emergency response to transient ischemic attacks. *Postgrad Med* 2005; 117(1): 9–14.
43. Johnston SC. Clinical practice. Transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2002; 374(21): 1687–1692.
44. Lovett JK, Dennis MS, Sandercock PA, Bamford J, Warlow CP, Rothwell PM. Very early risk of stroke after a first transient ischemic attack. *Stroke* 2003; 34(8): 138–140.
45. Coull AJ, Lovett JK, Rothwell PM, Oxford Vascular Study. Population based study of early risk of stroke after transient ischemic attack or minor stroke: implications for public education and organisation of services. *BMJ* 2004; 328(7435): 326.
46. Eliasziw M, Kennedy J, Hill MD, Buchan AM, Barnett HJ; North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Group. Early risk of stroke after a transient ischemic attack in patients with internal carotid artery disease. *CMAJ* 2004; 170(7): 1105–1109.
47. The Dutch TIA Trial Study Group. Predictors of major vascular events in patients with transient ischemic attack and nondisabling stroke. *Stroke* 1993; 24: 527–531.
48. Amin-Hanjani S, Ogilvy CS. Indications and techniques for emergent carotid exploration. In: Loftus CM, Kresowik TF (eds). *Carotid artery surgery*. New York: Thieme 2000: 303–313.
49. Mentzer RM jr, Finkelmeier BA, Prosbly IK, Wellons HA jr. Emergency carotid endarterectomy for fluctuating neurologic deficits. *Surgery*. 1981; 89(1): 60–66.
50. Diaz FG, Ausman JI, Mehta B, Dujovny M, de los Reyes RA, Pearce J et al. Acute cerebral revascularization. *J Neurosurg* 1985; 63(2): 200–209.
51. Nehler MR, Moneta GL, McConnell DB, Edwards JM, Taylor LM jr, Yeager RA et al. Anticoagulation followed by elective carotid surgery in patients with repetitive transient ischemic attacks and high-grade carotid stenosis. *Arch Surg* 1993; 128(10): 1117–1123.
52. Loftus CM. Propagating intraluminal carotid thrombus – surgery or anticoagulations? In: Loftus CM, Kresowik T (eds). *Carotid Artery surgery*. New York: Thieme Medical Publishers 2000: 321–328.
53. Adams HP, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke. *Stroke* 2007; 38(5): 1655–1711.
54. Taylor CL, Seman WR, Grubb RL Jr, Ratcheson RA. Ischemic complications of carotid endarterectomy. In: Loftus CM, Kresowik TF (eds): *Carotid artery surgery*. New York: Thieme Medical Publishers 2000: 471–477.
55. Findlay JM, Marchak BE. Reoperation for acute hemispheric stroke after carotid endarterectomy: is there any value? *Neurosurgery* 2002; 50(3): 486–492.
56. Meyer FB, Sundt TM Jr, Piepgras DG, Sandok BA, Forbes G. Emergency carotid endarterectomy for patients with acute carotid occlusion and profound neurological deficits. *Ann Surg* 1986; 203(1): 82–89.
57. Beneš V, Steindler J. Urgentní desobliterace vnitřní krkavice u nemocných

- s těžkým neurologickým deficitem. *Cesk Slov Neurol N* 1994; 57/90(4): 143–149.
58. Van der Mieren G, Duchateau J, De Vleeschouwer P, De Leersnijder J. The case for urgent carotid endarterectomy. *Acta Chir Belg* 2005; 105(4): 403–406.
59. Peiper C, Nowack J, Ktenidis K, Hopsstein S, Keresztury G, Horsch S. Prophylactic urgent revascularization of the internal carotid artery in the symptomatic patient. *Vasa* 2001; 30(4): 247–251.
60. Huber R, Müller BT, Seitz RJ, Siebler M, Mödler U, Sandmann W. Carotid surgery in acute symptomatic patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 25(1): 60–67.
61. Gay JL, Curtil A, Buffiere S, Favre JP, Barral X. Urgent carotid artery repair: retrospective study of 21 cases. *Ann Vasc Surg* 2002; 16(4): 401–406.
62. Schneider C, Johansen K, Königstein R, Metzner C, Oettinger W. Emergency carotid thromboendarterectomy: safe and effective. *World J Surg* 1999; 23(11): 1163–1167.
63. Herzig R, Král M, Olivier P, Šaňák D, Bachleda P, Utíkal P et al. Ischemický iktus podmíněný akutní okluzí ACI: roční outcome pacientů léčených akutní CEA a IVT. *Cesk Slov Neurol N* 2007; 70/103(Suppl): 7.
64. Pistolese GR, Ventura M, Speziale F, Fiorani P. Emergency carotid surgery. *Int Surg* 1984; 69(3) 231–234.
65. Rothwell PM, Warlow CP, for the European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Low risk of ischemic stroke in patients with reduced internal carotid artery lumen diameter distal to severe symptomatic carotid stenosis: cerebral protection due to low poststenotic flow? *Stroke* 2000; 31(3): 622–630.
66. Morgenstern LB, Fox AJ, Sharpe BL, Eliasziw M, Barnett HJM, Grotta JC, for the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Group. The risk and benefits of carotid endarterectomy in patients with near occlusion of the carotid artery. *Neurology* 1997; 48(4): 911–915.
67. Blaser T, Hofmann K, Buerger T, Effenberg O, Wallesch CW, Goertler M. Risk of stroke, transient ischemic attack, and vessel occlusion before endarterectomy in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *Stroke* 2002; 33(4): 1057–1062.
68. Rothwell PM, Gibson R, Warlow CP. Interrelation between plaque surface morphology and degree of stenosis on carotid angiograms and the risk of ischemic stroke in patients with symptomatic carotid stenosis. *Stroke* 2000; 31(3): 615–621.
69. Eliasziw M, Streifler JY, Fox AJ, Hachinski VC, Ferguson GG, Barnett HJ. Significance of plaque ulceration in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial*. *Stroke* 1994; 25(2): 304–308.
70. Markus H, Cullinane M. Severely impaired cerebrovascular reactivity predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis and occlusion. *Brain* 2001; 124(3): 457–467.
71. Vernieri F, Pasqualetti P, Passarelli F, Rossini PM, Silvestrini M. Outcome of carotid artery occlusion is predicted by cerebrovascular reactivity. *Stroke* 1999; 30(3): 593–598.
72. Biller J, Adams HP, Boarini D, Godersky JC, Smoker WR, Kongable G. Intraluminal clot of the carotid artery. A clinical-angiographic correlation of nine patients and literature review. *Surg Neurol* 1986; 25(5): 467–477.
73. Buchan A, Gates P, Pelz D, Barnett HJ. Intraluminal thrombus in the cerebral circulation. Implications for surgical management. *Stroke* 1988; 19(6): 681–697.
74. Heros RC. Carotid endarterectomy in patients with intraluminal thrombus. *Stroke* 1988; 19(6): 667–668.
75. MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomized controlled trial. *Lancet* 2004; 363(9420): 1491–1502.
76. Paty PS, Darling RC 3rd, Woratyla S, Chang BB, Kreienberg PB, Shah DM. Timing of carotid endarterectomy in patients with recent stroke. *Surgery* 1997; 122(4): 850–854.
77. Toni D, Fiorelli M, Bastianello S, Sacchetti ML, Sette G, Argentino C et al. Hemorrhagic transformation of brain infarct: predictability in the first 5 hours from stroke onset and influence on clinical outcome. *Neurology* 1996; 46(2): 341–345.
78. Cerebral Embolism Study Group. Immediate anticoagulation of embolic stroke: brain hemorrhage and management options. *Stroke* 1984; 15(5): 779–789.
79. Mraček J, Choc M, Richt P, Holečková I, Šlauf F. Hyperperfúzní syndrom *Cesk Slov Neurol N* 2005; 68/101(3): 192–197.
80. Solomon RA, Loftus CM, Quest DO, Correll JW. Incidence and etiology of intracerebral hemorrhage following carotid endarterectomy. *J Neurosurg* 1986; 64(1): 29–34.
81. Hafner DH, Smith RB 3rd, King OW, Perdue GD, Steward MT, Rosenthal D et al. Massive intracerebral hemorrhage following endarterectomy. *Arch Surg* 1987; 122(3): 305–307.
82. Schroeder T, Sillesen H, Boesen J, Laurson H, Sorensen PS. Intracerebral hemorrhage after carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Surg* 1987; 1(1): 51–60.
83. Piepgras DG, Morgan MK, Sundt TM Jr, Yanagihara T, Mussman LM. Intracerebral hemorrhage after carotid endarterectomy. *J Neurosurg* 1988; 68(4): 532–536.
84. Henderson RD, Phan TG, Piepgras DG, Wijdicks FM. Mechanisms of intracerebral hemorrhage after carotid endarterectomy. *J Neurosurg* 2001; 95(6): 964–969.
85. Coutts SB, Hill MD, Hu WY. Hyperperfusion syndrome: toward a stricter definition. *Neurosurgery* 2003; 53(5): 1053–1060.
86. Bernstein M, Fleming JF, Deck JH. Cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy: a cause of cerebral hemorrhage. *Neurosurgery* 1984; 15(1): 50–56.
87. Baker CJ, Mayer SA, Prestigiacomo CJ, Van Heertum RL, Salomon RA. Diagnosis and monitoring of cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy with single photon emission computed tomography: case report. *Neurosurgery* 1998; 43(1): 157–160.
88. Penn AA, Schomer DF, Steinberg GK. Imaging studies of cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy. *J Neurosurg* 1995; 83(1): 133–137.