

# Léky navozená spánková endoskopie – cesta k lepším chirurgickým výsledkům při léčbě syndromu obstrukční spánkové apnoe

## Drug-induced Sleep Endoscopy – a Way to Better Results of Surgical Treatment of the Sleep Apnoea Syndrome

### Souhrn

Syndrom obstrukční spánkové apnoe je nejčastější porucha dechu ve spánku. Přes velké množství nových přístupů je úspěšnost chirurgické léčby stále významně nižší než při léčbě přetlakovou ventilací, kterou však mnoho pacientů netoleruje. Diagnostická metoda Drug Induced Sleep Endoscopy – léky navozená spánková endoskopie – je nenáročná, bezpečná a rychlé vyšetření, které napomáhá určit přesnou lokalitu, stupeň závažnosti a tvar obstrukce dýchacích cest. Tím významně zpřesňuje navazující chirurgický zákrok a celkově přispívá ke zvýšení úspěšnosti chirurgické léčby syndromu obstrukční spánkové apnoe.

### Abstract

Sleep apnoea syndrome is one of the most common sleep breathing disorders. Despite the wide choice of new approaches available, success rate of surgical treatment is still significantly lower than in case of the positive airway pressure therapy – even though this treatment is not well tolerated by the majority of patients. Drug Induced Sleep Endoscopy is an easy and safe diagnostic method that helps us to identify the exact location, severity and shape of the upper airways obstruction. This facilitates increased precision of subsequent surgery and improves its outcome.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

**J. Betka, J. Klozar, M. Kuchař,  
S. Simonidesová, M. Zábrodský,  
J. Plzák**

Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku 1. LF UK a FN v Motole, Praha



**MUDr. Jaroslav Betka, Ph.D.**  
Klinika otorinolaryngologie  
a chirurgie hlavy a krku  
1. LF UK a FN v Motole  
V Úvalu 84  
150 06 Praha  
e-mail: jaroslav.betka@fnmotol.cz

Přijato k recenzi: 9. 2. 2016

Přijato do tisku: 22. 4. 2016

### Klíčová slova

obstrukční syndrom spánkové apnoe – léky navozená spánková endoskopie – obstrukce dýchacích cest

### Key words

sleep apnoea syndrome – drug-induced sleep endoscopy – upper airways obstruction

### Úvod

Syndrom spánkové apnoe (SAS) je soubor příznaků a chorobných stavů, které vznikají na základě opakovaných apnoických pauz a/nebo hypopnoí během spánku. Apnoe je charakterizována jako zástava dýchání (nebo

omezení proudu vzduchu v dechových cyklech o  $\geq 90$  %) v trvání 10 s. Hypopnoe je omezení proudu vzduchu v dechových cyklech o  $\geq 30$  % při poklesu saturace o  $\geq 4$  % v trvání  $\geq 10$  s nebo omezení proudu vzduchu v dechových cyklech o 50 % při poklesu

saturace o 3 % v trvání 10 s. SAS se rozděluje na tři stupně závažnosti: lehký (AHI – počet apnoe a hypopnoe za hodinu – 5–15), středně těžký (AHI 15–30) a těžký (AHI nad 30) [1]. Nejčastější příčina vzniku tohoto onemocnění je zúžení nebo úplné uzavření hor-



Obr. 1. Postup při DISE vyšetření u pacienta s OSAS na operačním sále.

Fig. 1. DISE procedure for examination of patients with OSAS in an operating theatre.

ních dýchacích cest – obstrukční forma SAS (OSAS). Průchodnost dýchacích cest ovlivňují anatomické poměry jednotlivých lokalit (např. deviace nosního septa, zvětšené tonzily, prodloužené měkké patro, mikrognačie, hypertrofie jazykové tonzily nebo překlopená epiglotis) a nedostatečný svalový tonus struktur vyztužujících dýchací cesty, zejména skupiny hltanových svěračů, svaloviny měkkého patra a hlubokých svalů jazyka [2]. Za zlatý standard v léčbě OSAS se stále považuje přetlaková ventilace. Výhodou této léčby je jednoznačně její efektivita, která se pohybuje okolo 90 % [3]. Nevýhodou i přes nové typy přístrojů zůstává nízká compliance, která se pohybuje kolem 60 % [4]. Pro pacienty, kteří léčbu přetlakovou ventilací netolerují nebo ji odmítají, přichází v úvahu chirurgická léčba. Nejčastější výkon pro OSAS je uvulopalatofaryngoplastika (UPPP), event. její kombinace s výkonem v oblasti kořene jazyka (např. radiofrekvenční termoablace) [5,6]. V poslední době se také objevuje velké množství nových přístupů, zejména pro oblast velofaryngeální a retrolinguální úžiny, nicméně efektivita těchto zákroků se stále pohybuje do 50 %, a nepřibližuje se tedy úspěšnosti dosahované při léčbě přetlakovou ventilací [7–10].

Jednou z cest vedoucí ke zvýšení úspěšnosti chirurgické intervence je přesnější lokalizace místa vzniku obstrukce. Pro orientační stanovení místa kolapsu horních cest dýcha-

cích (HCD) byla zpočátku prováděna flexibilní endoskopie při tzv. Müllerově manévru (usilovný nádech při zavřených ústech a ucpaném nose), nicméně korelace tohoto vyšetření se skutečným nálezem během spánku byla opakovaně zpochybňována, a proto se hledaly jiné cesty stanovení místa obstrukce v dýchacích cestách při OSAS [11,12]. Nejprve byla prováděna transnazální fibroendoskopie v přirozeném spánku, avšak nízká tolerance vyšetření ze strany pacienta bránila širšímu využití této metody [13]. V roce 1991 Croft a Pringle publikovali studii o vyšetření pomocí léky navozené spánkové endoskopie – Drug Induced Sleep Endoscopy; DISE [14]. Tato diagnostická metoda v následujících letech prokázala svoji validitu a v následujících letech dosáhla velké popularity (do roku 2013 bylo publikováno více než 80 studií na toto téma) a stala se jedním z důležitých vyšetřovacích postupů při chirurgické léčbě OSAS [15]. V české odborné literatuře však dosud žádné studie o této metodice publikovány nebyly.

### Indikace a kontraindikace

DISE je doporučena u všech pacientů, kteří jsou plánováni k chirurgickému řešení OSAS, především u skupiny pacientů s OSAS středně těžkého a těžkého stupně, u kterých selhala (nebo byla pacientem odmítnuta) léčba přetlakovou ventilací [16,17]. DISE by též měla být vždy provedena, pokud nebyl

předchozí chirurgický zákrok pro OSAS dostatečně úspěšný – nedošlo k adekvátnímu snížení počtu apnoických pauz nebo i po výkonu přetrvaly pacientovy subjektivní obtíže, např. nadměrná denní spavost. Absolutní kontraindikací vyšetření je alergie na látky užívané k sedaci (propofol, midazolam), relativní kontraindikací pak těhotenství a morbidní obezita [15]. Vždy by měla být po absolvovaném vyšetření zajištěna možnost observace za hospitalizace.

### Technika vyšetření

Vyšetření provádí ORL lékař na operačním nebo endoskopickém sále s nutným základním anesteziologickým vybavením (měření EKG, TF, SpO<sub>2</sub>, intubační set), ideálně za přítomnosti anesteziologa, který řídí hloubku sedace. Zvláštní pozornost zasluhuje volba vhodného anesteticko-sedativního prostředku. Nejčastěji se používá propofol a midazolam v i.v. aplikaci. Výhodou propofolu jsou rychlý nástup, přesnější titrace, možnost podání bolusově nebo infuzní pumpou a menší svalová relaxace, nevýhodou pak nutnost podání anesteziologem. Doporučené dávkování propofolu je 30–50 mg na úvod a další 10–20 mg dle stavu sedace při bolusovém podání nebo 50–100 ml/hod při podání infuzní pumpou. Midazolam působí delší a stabilnější relaxaci a tím poskytne více času k vyšetření a nemusí být podán anesteziologem, ale titrace optimální dávky je obtížnější. Doporučené dávkování je bolusově 0,03 mg/kg na úvod a v případě potřeby dále 0,015–0,03 mg/kg. Na některých pracovištích se podává kombinace výše zmíněných preparátů. Výběr sedativního prostředku neovlivní endoskopický nálezy v dýchacích cestách [18,19].

Po navození spánku u pacienta zavedeme flexibilní endoskop transnazálně do nosohltanu (pro simulaci co nejméně podmínek fyziologického stavu ve spánku se nedoporučuje provádět anemizaci nosní sliznice) a poté přehlédneme oblast orofaryngu, laryngu a hypofaryngu (obr. 1). Zaznamenáváme především tvar a stupeň kolapsibility v oblasti velofaryngeální úžiny, tonzil, kořene jazyka a epiglotis (obr. 2–4). Optimální vyšetřovací okno zahrnuje alespoň dvě fáze apnoe s následnou kompenzatorní probouzečím reakcí. Po vyšetření by měl být pacient observován min. 2 hod na lůžku [20–22].

### Hodnocení nálezu

Hodnocení endoskopického nálezu by mělo vždy obsahovat tyto atributy: lokalita, stu-



Obr. 2. DISE – koncentrický uzávěr v oblasti velofaryngeální úžiny.

Fig. 2. DISE – concentric closure of velopharyngeal strait.



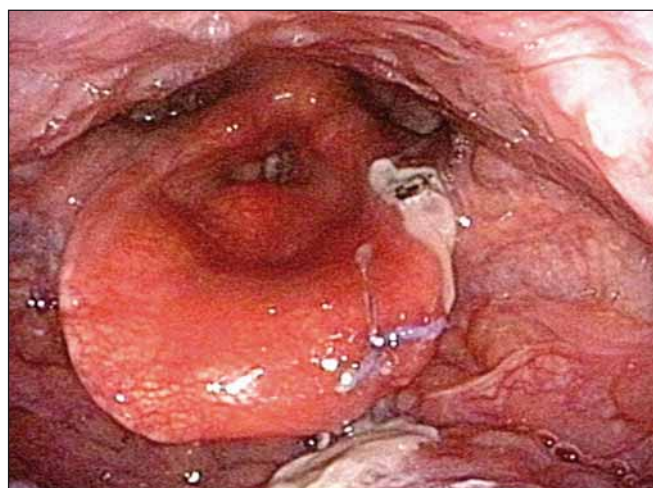
Obr. 3. DISE – obstrukce v retrolinguální oblasti způsobená hypertrofickým kořenem jazyka.

Fig. 3. DISE – obstruction in the retrolingual area due to hypertrophic root of the tongue.



Obr. 4. DISE – obstrukce způsobená laterálním kolapsem ztlustělé epiglottis.

Fig. 4. DISE – obstruction caused by lateral collapse of thickened epiglottis.



Obr. 5. Stav po endoskopické epiglotoplastice s fixací levé části epiglottis ke kořeni jazyka matracovým stehem.

Fig. 5. Situation after endoscopic epiglottis reconstruction with fixation of the left side of the epiglottis to the root of the tongue with a mattress stitch.

peň závažnosti a konfigurace obstrukce. V současné době i přes snahu světových center zabývajících se spánkovou medicínou není konsenzus na jednotném hodnocení nálezů DISE a existuje vedle sebe několik různých klasifikačních systémů [15]. Nejčastěji používaná klasifikace VOTE z roku 2011 hodnotí čtyři lokality (velum – měkké patro, orofarynx, tongue – kořen jazyka, epiglottis), tři stupně závažnosti obstrukce a tři konfigurace obstrukce (tab. 1) [23]. Nespornou výhodou tohoto systému je jednoduchost a snadná zapamatovatelnost, kritici však VOTE klasifikaci vyčítají absenci některých lokalit (např. nosní dutiny a nosohltanu), které též mohou mít vliv na vznik obstrukce. Příkladem jiného systému hodnocení endoskopického nálezů používaného především v jihoevropských zemích je NOHL [24]. Oproti předchozí zahrnuje i nosní dutinu a velikost obstrukce je rozdělena na čtyři stupně zá-

važnosti (tab. 2). Dále jsou používána i hodnocení dle Gillespie či Bachara, jež kombinují oba výše zmíněné klasifikační systémy [25,26]. Tato nejednota bohužel komplikuje srovnání studií z různých světových pracovišť.

### Klinický význam DISE

Použití DISE ve spánkové medicíně má několik nesporných výhod. Díky přesnému pochopení mechanismu obstrukce HCD ve spánku je možné přizpůsobit rozsah plánovaného chirurgického výkonu individuálně u každého pacienta pouze na vybrané lokalitě. Ve studii prováděné v Mannheimu na téměř 100 pacientech bylo zjištěno, že při použití DISE se změnil rozsah výkonu u 2/3 pacientů [27]. V jiné studii Hessel a de Vries jasně prokázali vyšší úspěšnost v redukci

výskytu apnoických pauz u pacientů, kteří podstoupili DISE před UPPP [28]. Dále byl publikován přínos DISE u pacientů po neúspěšné chirurgické léčbě a také zjištěn daleko větší vliv hypofaryngeální a laryngeální obstrukce na rozvoj OSAS, než bylo předpokládáno před zavedením této metody [29–30]. V roce 2014 byl publikován European position paper on drug-induced sedation endoscopy – soubor doporučených postupů na základě více než 70 publikovaných studií, který shrnuje dosavadní poznatky o problematice DISE [15].

### Kazuistický případ využití DISE na našem pracovišti

Pacient, 33 let, Body Mass Index 29, s hypertrofií tonzil a výrazným poklesem zad-

Tab. 1. Klasifikace VOTE.

Kerizian VOTE	Oblast	Stupeň	Lokalita		
			předozadní	laterální	cirkulární
	velum (měkké patro)	0–2			
	orofarynx – laterální stěny	0–2			
	tongue base (kořen jazyka)	0–2			
	epiglottis	0–2			

Otevřené boxy slouží k zaznamenání lokality a konfigurace obstrukce. Plně boxy označují kombinace, které nemohou být zaznamenány (např. laterální stěny orofaryngu nemohou být zúženy v předozadní projekci). Závažnost obstrukce je klasifikována: 0 – bez obstrukce, 1 – částečná obstrukce (vibrace), 2 – kompletní obstrukce (kolaps), X – nelze zjistit.

Tab. 2. Klasifikace NOHL.

Vicini NOHL	Oblast	Stupeň	Lokalita		
			předozadní	laterální	cirkulární
	nosní dutina, nosohltan	%			
	orofarynx	%			
	hypofarynx	%			
	larynx	%	A: supraglotis, B: glotis		

Volné boxy slouží k zaznamenání predominantní lokality a konfigurace obstrukce, oblast hrтанu je rozdělena na dvě podoblasti (supraglotická část vč. epiglottis a glotická část s hlasivkami). Klasifikace závažnosti obstrukce: 0 % – bez obstrukce, 0–25 % – mírná obstrukce (vibrace), 25–50 % – částečná obstrukce (hypopnoe), 50–75 % – výrazná obstrukce, 75–100 % – kompletní obstrukce (kolaps).

ních patrových oblouků a s dominantní obtíž nadměrné denní spavosti (13 bodů dle Epworthské škály spavosti; ESS) vyšetřen v naší spánkové ambulanci vč. vícekanálové polygrafie s nálezem OSAS středně těžkého stupně (AHI – počet apnoe/hypopnoe za hod. – 29, ODI – počet desaturací SpO<sub>2</sub> za hod. – 26, T90 – podíl času ve spánku při saturaci nižší než 90 % SpO<sub>2</sub> – 2 %). Navrhovanou léčbu přetlakovou ventilací odmítl, proto byl proveden chirurgický výkon v rozsahu UPPP a radiofrekvenční termoterapie kořene jazyka. Pooperačně po přechodném subjektivním zlepšení obtíží popisuje pacient opět nadměrnou denní spavost a dle partnera i častý výskyt apnoických pauz, při kontrolní spánkové polygrafii zjištěn nález OSAS těžkého stupně (AHI – 39, ODI – 35, T90% – 2 %). Pacient podstoupil DISE s nálezem úplné předozadní obstrukce na úrovni epiglottis, která byla řešena endoskopickou epiglotoplastikou dle Kotechy (obr. 5) [31]. Dle kontrolní polygrafie dochází k výraznému zlepšení polygrafického nálezu – pooperačně OSAS lehkého stupně (AHI – 9, ODI –

8, T90% – 0), navíc pacient udává podstatné zmírnění denní spavosti (6 bodů dle ESS) a celkové zlepšení kvality spánku.

### Výhled do budoucna

DISE se postupně stává standardně prováděným vyšetřením ve většině spánkových center, která se zabývají spánkovou chirurgií. Každoročně stoupající množství publikací na toto téma napovídá, že jeho význam bude i nadále stoupat a neomezí se na jen na samotnou diagnostickou část, ale DISE se stane též součástí terapeutických výkonů. Již nyní je toto vyšetření úspěšně využíváno např. při tvorbě protractorů dolní čelisti, kdy adekvátní síla tahu protrakce je nastavena pod endoskopickou kontrolou [32,33]. Jiným příkladem je využití DISE při obtížných titracích cPAP. I v tomto případě je možné nastavit optimální přetlak, který brání kolapsu dýchacích cest, přímo za endoskopické asistence [34]. DISE se tedy stává velmi cenným nástrojem v léčbě OSAS a další možnosti využití lze očekávat i do budoucna.

### Literatura

1. Pretl M, Hobzová M, Honnerová M, et al. Indikační kritéria pro léčbu poruch dýchání ve spánku pomocí přetlaku v dýchacích cestách u dospělých. Dokument České společnosti pro výzkum spánku a spánkovou medicínu. [online]. Dostupné z URL: <http://www.sleep-society.cz/doporucene-postupy/index.html>.
2. Aurora RN, Casey KR, Kristo D, et al. Practice parameters for the surgical modifications of the upper airway for obstructive sleep apnea in adults. *Sleep* 2010;33(10):1408–13.
3. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, et al. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981;1(8225):862–5.
4. Stuck BA, Leitzbach S, Maurer JT. Effects of continuous positive airway pressure on apnea-hypopnea index in obstructive sleep apnea based on long-term compliance. *Sleep Breath* 2012;16(2):467–71. doi: 10.1007/s11325-011-0527-8.
5. Plzak J, Zabrodsky M, Kastner J, et al. Combined bipolar radiofrequency surgery of the tongue base and uvulopalatopharyngoplasty for obstructive sleep apnea. *Arch Med Sci* 2013;30:1097–101.
6. Hessel NS. Snoring and obstructive sleep apnea syndrome: diagnostic and therapeutic aspects: with special emphasis on UPPP. ABC Minimax Grafische Bedrijven B.V. 2004
7. Fernandez-Julian E, Munoz N, Achiques MT, et al. Randomized study comparing two tongue base surgeries for moderate to severe obstructive sleep apnea syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;140(6):917–23. doi: 10.1016/j.otohns.2009.02.010.
8. Klozar J, Plzak J, Zabrodsky M, et al. Effectiveness and side effects of one-stage laser-assisted uvuloplasty in primary rhonchopathy. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2007;69(5):316–21.
9. Maurer J. Surgical treatment of obstructive sleep apnea: standard and emerging techniques. *Curr Opin Pulm Med* 2010;16(6):552–8. doi: 10.1097/MCP.0b013e32833ef7ea.
10. Betka J, Klozar J, Kuchař M, et al. Obstrukční syndrom spánkové apnoe – srovnání efektivity různých chirurgických přístupů. *Otorinolaryng Foniatr (Pratur)* 2014;63(1):3–9.
11. Soares D, Folbe AJ, Yoo G, et al. Drug-induced sleep endoscopy vs awake Müller's maneuver in the diagnosis of severe upper airway obstruction. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;148(1):151–6. doi: 10.1177/0194599812460505.
12. Woodson BT, Naganuma H. Comparison of methods of airway evaluation in obstructive sleep apnea syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;120(4):460–3.
13. Borowiecki B, Pollak CP, Weitzman ED, et al. Fibro-optic study of pharyngeal airway during sleep in patients with hypersomnia obstructive sleep-apnea syndrome. *Laryngoscope* 1978;88(1):1310–3.
14. Pringle MB, Croft CB. A comparison of sleep endoscopy and Mueller manoeuvre. *Clin Otolaryngol* 1991;16(6):559–62.
15. De Vito A, Carrasco Llatas M, Vanni A, et al. European position paper on drug-induced sedation endoscopy (DISE). *Sleep Breath* 2014;18(3):453–65. doi: 10.1007/s11325-014-0989-6.
16. Vanderveken OM. Drug-induced sleep endoscopy (DISE) for non-CPAP treatment selection in patients with sleep-disordered breathing. *Sleep Breath* 2013;17(1):13–4. doi: 10.1007/s11325-012-0671-9.
17. Kezirian EJ. Non-responders to pharyngeal surgery for obstructive sleep apnea: insights from drug-induced sleep endoscopy. *Laryngoscope* 2011;121(6):1320–6. doi: 10.1002/lary.21749.
18. Gillespie MB, Reddy RP, White DR, et al. A trial of drug-induced sleep endoscopy in the surgical man-

agement of sleep-disordered breathing. *Laryngoscope* 2013;123(1):277–82. doi: 10.1002/lary.23506.

**19.** Carrasco Llatas M, Agostini Porras G, Cuesta González MT, et al. Drug-induced sleep endoscopy: a two drug comparison and simultaneous polysomnography. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014;271(1):181–7. doi: 10.1007/s00405-013-2548-3.

**20.** Iwanaga K, Hasegawa K, Shibata N, et al. Endoscopic examination of obstructive sleep apnea syndrome patients during drug-induced sleep. *Acta Otolaryngol Suppl* 2003;550:36–40.

**21.** Berry S, Roblin G, Williams A, et al. Validity of sleep nasendoscopy in the investigation of sleep related breathing disorders. *Laryngoscope* 2005;115(3):538–40.

**22.** Kotecha BT, Hannan SA, Khalil HM, et al. Sleep nasendoscopy: a 10-year retrospective audit study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007;264(11):1361–7.

**23.** Kezirian EJ, Hohenhorst W, de Vries N. Drug-induced sleep endoscopy: the VOTE classification. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011;268(8):1233–6. doi: 10.1007/s00405-011-1633-8.

**24.** Vicini C, De Vito A, Benazzo M, et al. The nose oropharynx hypopharynx and larynx (NOHL) classification:

a new system of diagnostic standardized examination for OSAHS patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012;269(4):1297–300. doi: 10.1007/s00405-012-1965-z.

**25.** Gillespie MB, Reddy RP, White DR, et al. A trial of drug-induced sleep endoscopy in the surgical management of sleep-disordered breathing. *Laryngoscope* 2013;123(1):277–82. doi: 10.1002/lary.23506.

**26.** Bachar G, Nageris B, Feinmesser R, et al. Novel grading system for quantifying upper-airway obstruction on sleep endoscopy. *Lung* 2012;190(3):313–8. doi: 10.1007/s00408-011-9367-3.

**27.** Eichler C, Sommer JU, Stuck BA, et al. Does drug-induced sleep endoscopy change the treatment concept of patients with snoring and obstructive sleep apnea? *Sleep Breath* 2013;17(1):63–8. doi: 10.1007/s11325-012-0647-9.

**28.** Hessel NS, de Vries N. Results of uvulopalatopharyngoplasty after diagnostic workup with polysomnography and sleep endoscopy: a report of 136 snoring patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2003;260(2):91–5.

**29.** Bachar G, Feinmesser R, Shpitzer T, et al. Laryngeal and hypopharyngeal obstruction in sleep disordered breathing patients, evaluated by sleep endoscopy.

*Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008;265(11):1397–402. doi: 10.1007/s00405-008-0637-5.

**30.** Soares D, Sinawe H, Folbe AJ, et al. Lateral oropharyngeal wall and supraglottic airway collapse associated with failure in sleep apnea surgery. *Laryngoscope* 2012;122(2):473–9. doi: 10.1002/lary.22474.

**31.** Arora A, Chaidas K, Garas G, et al. Outcome of TORS to tongue base and epiglottis in patients with OSA intolerant of conventional treatment. *Sleep Breat* 2015;20(2):739–47. doi: 10.1007/s11325-015-1293-9.

**32.** Vroegop AV, Vanderveken OM, Dieltjens M, et al. Sleep endoscopy with simulation bite for prediction of oral appliance treatment outcome. *J Sleep Res* 2013;22(3):348–455.

**33.** Kent DT, Rogers R, Soose RJ. Drug-induced sedation endoscopy in the evaluation of OSA patients with incomplete oral appliance therapy response. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;153(2):302–7. doi: 10.1177/0194599815586978.

**34.** Civelek S, Emre IE, Dizdar D, et al. Comparison of conventional continuous positive airway pressure to continuous positive airway pressure titration performed with sleep endoscopy. *Laryngoscope* 2012;122(3):691–5. doi: 10.1002/lary.22494.