

e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicisciences.com	
--	--	---

Atrial functional mitral regurgitation in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation

Ramona Matusėvičiūtė¹, Ieva Petkutė¹, Jolanta Justina Vaškelytė²

¹*Lithuanian University of Health Sciences, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania*

²*Lithuanian University of Health Sciences Kaunas Clinics, Department of Cardiology, Kaunas, Lithuania*

Abstract

Background and aim. Secondary atrial functional mitral regurgitation without left ventricular dysfunction is increasingly being diagnosed in patients with atrial fibrillation (AF). As the population ages and the incidence of AF and heart failure with preserved ejection fraction increases, the diagnosis of atrial functional mitral regurgitation is expected to become a challenging health problem. Therefore, the aim of this study is to evaluate the incidence of atrial functional mitral regurgitation in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation using 2D echocardiography.

Materials and methods. This study at LSMUL KK analysed 123 patients with AF who underwent 2D echocardiography between January and July, 2021. Patients with primary or secondary mitral regurgitation were excluded and 44 eligible patients were selected. The incidence of atrial functional mitral regurgitation was calculated based on their 2D echocardiography results. Statistical analysis was performed using the IBM SPSS program, the results were considered statistically significant when $p < 0.05$.

Results. Among 44 analysed patients persistent AF was found in 52.3 %, paroxysmal AF in 47.7 % of patients. 15.9 % of patients did not have mitral regurgitation, 40.9 % had mild, 31.8 % had moderate and 11.4 % had moderate to severe mitral regurgitation. There were no patients with severe mitral regurgitation.

Conclusion. The incidence of atrial functional mitral regurgitation in patients with paroxysmal or persistent atrial fibrillation was 84.1 %. Almost half of those patients had mild mitral regurgitation, while the remaining half had moderate or moderate to severe mitral regurgitation.

Keywords: atrial fibrillation, mitral regurgitation, atrial functional mitral regurgitation, heart failure with preserved ejection fraction.

Antrinis prieširdinis dviburio vožtuvo nesandarumas pacientams, sergantiems paroksizminiu ir persistuojančiu prieširdžių virpėjimu

Ramona Matusevičiūtė¹, Ieva Petkutė¹, Jolanta Justina Vaškelytė²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos fakultetas, Kaunas, Lietuva

²Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Kardiologijos klinika, Kaunas, Lietuva

Santrauka

Įvadas ir tikslas. Vis dažniau pacientams, sergantiems prieširdžių virpėjimu (PV), diagnozuojamas funkcinis dviburio vožtuvo nesandarumas be kairiojo skilvelio disfunkcijos, dar vadinamas antriniu prieširdiniu dviburio vožtuvo nesandarumu. Senstant populiacijai, sergamumas PV ir širdies nepakankamumu su išsaugota išstūmio frakcija vis labiau didėja. Prognozuojama, kad antrinio prieširdinio dviburio vožtuvo nesandarumo diagnozė gali greitai tapti daug iššūkių keliančia problema. Taigi, šio tyrimo tikslas - įvertinti antrinio prieširdinio dviburio vožtuvo nesandarumo dažnį pacientams, sergantiems paroksizminiu ir persistuojančiu PV, pagal 2D echokardiografijos rezultatus.

Medžiaga ir metodai. LSMUL KK buvo retrospektyviai išanalizuoti 123 PV sergantys pacientai, kuriems 2021 m. sausio - liepos mėnesiais buvo atlikta 2D echokardiografija. Pacientai su pirminiu ir antriniu dviburio vožtuvo nesandarumu į tyrimą nebuvo įtraukti. Viso buvo atrinkti 44 pacientai, remiantis jų 2D echokardiografijos rezultatais buvo apskaičiuotas antrinio prieširdinio dviburio vožtuvo nesandarumo dažnis. Statistinė analizė atlikta naudojant IBM SPSS programą, rezultatai buvo laikomi statistiškai reikšmingais, kai $p < 0,05$.

Rezultatai. Tarp 44 analizuotų pacientų, persistuojantis PV nustatytas 52,3 %, paroksizminis PV 47,7 % pacientų. 15,9 % pacientų nenustatyta jokie, 40,9 % nustatytas lengvas, 31,8 % vidutinio sunkumo, 11,4 % vidutinio-sunkaus laipsnio dviburio vožtuvo nesandarumas. Pacientų, sergančių sunkiu dviburio vožtuvo nesandarumu, nebuvo.

Išvados. Antrinio prieširdinio dviburio vožtuvo nesandarumo dažnis pacientams, sergantiems paroksizminiu ar persistuojančiu PV, buvo 84,1 %. Beveik pusei šių pacientų dviburio vožtuvo nesandarumas buvo nesunkus, o kitai pusei vidutinio arba vidutinio-didelio laipsnio.

Raktažodžiai: prieširdžių virpėjimas, dviburio vožtuvo nesandarumas, antrinis prieširdinis dviburio vožtuvo nesandarumas, širdies nepakankamumas su išsaugota išstūmimo frakcija.

1. Įvadas

Prieširdžių virpėjimas (PV) yra plačiai paplitusi širdies ritmo sutrikimo forma, kuri paveikia milijonus žmonių visame pasaulyje (1). Lyginant pacientus, kurių širdies ritmas yra normalus, ir tuos, kurie serga PV, pastarieji yra linkę patirti daugiau sveikatos problemų, įskaitant mirtis, demenciją, širdies nepakankamumą, infarktą ir kitas kardiovaskulines ligas (2). Vis dažniau pacientams, sergantiems PV, diagnozuojamas funkcinis dviburio vožtuvo nesandarumas (DVN) be kairiojo skilvelio (KS) disfunkcijos, dar vadinamas antriniu prieširdiniu dviburio vožtuvo nesandarumu (APDVN) (3). DVN yra viena labiausiai pasaulyje paplitusių vožtuvų patologijų, kuri 2000 metais diagnozuota daugiau nei dviems milijonams suaugusiųjų JAV bei yra tikimasi, kad šis skaičius padvigubės iki 2030 metų (4).

Daugeliu atvejų pagrindinė APDVN priežastis yra prieširdžio, ne skilvelio, dilatacija, dažniausiai sukeliama ilgalaikio PV. APDVN taip pat yra siejamas su KS diastoline disfunkcija ir širdies nepakankamumu su išsaugota išstūmimo frakcija (ŠNiIF). ŠNiIF ir PV patofiziologija sukeliama APDVN yra susiję, nors šie procesai vis dar yra mokslininkų debatų lygyje. Viena iš teorijų yra ta, jog diastolinė disfunkcija ir padidėjęs kairiojo prieširdžio (KP) slėgis, atsirandantis dėl neurohormoninio disbalanso (prieširdžių natriuretino peptido išsekimas ir renino-angiotenzino-aldosterono sistemos aktyvacija), lemia per didelį KP tempimą ir fibrozę, to pasekoje remodeliuojasi KP. KP tempimas, fibrozė ir padidėjęs slėgis kartu inicijuoja sekančius procesus, kurie tiesiogiai siejami su ŠNiIF ir PV. Dėl minėtų veiksnių KP dilatuoja, išsiplėčia vožtuvo žiedas ir to pasekoje išsivysto APDVN (5,6). KS dydis, dviburio vožtuvo (DV) burių susiglaudimo judesys bei sistolinė funkcija dažniausiai yra nepakitę ir normalūs (7).

Echokardiografinis tyrimas yra laikomas auksiniu standartu diagnozuojant DV patologijas (8). APDVN metu, KS išstūmimo frakcija ir tūris yra normalūs. Regurgitacinė tėkmė pro DV dažniausiai būna centrinė, išilgai koaptacijos linijos. Kai vožtuvo žiedo matmuo viršija tam tikrą dydžio ribą (dažniausiai 35 mm, matuojant iš parasternalinės ašies) arba santykis tarp sistolinio žiedo matmens ir diastolinio priekinio burės lapelio ilgio yra didesnis nei 1,3, tada tai vadinama vožtuvo žiedo išsiplėtimu (9).

Dėl senstančios populiacijos, sergamumas PV ir ŠNiIF vis labiau didėja. Prognozuojama, kad APDVN diagnozė gali greitai tapti daug iššūkių keliančia problema (10). Taigi, šio tyrimo tikslas yra įvertinti APDVN dažnį pacientams, sergantiems paroksizminiu ir persistuojančiu PV, remiantis 2D echokardiografijos rezultatais.

2. Medžiaga ir metodai

Retrospektyviai buvo atrinkti ir išanalizuoti Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų (LSMUL KK) pacientų, kuriems buvo diagnozuota paroksizminis arba persistuojantis PV, medicininiai duomenys, ir kuriems buvo atlikta 2D echokardiografija nuo 2021 m. sausio 1 d. iki 2021 m. liepos 1 d. Iš viso išanalizuoti 123 pacientai. Buvo neįtraukti pacientai, sergantys antriniu DVN – po miokardo infarkto, esant dilatacinei kardiomiopatijai, sutrikusiai KS sistolinei funkcijai (išstūmimo frakcija (IF) mažesnė nei 50 %). Taip pat, nebuvo įtraukti pacientai, sergantys pirminiu DVN - esant DV organinei patologijai, DV prolapsui. Buvo įtraukiami pacientai, kurių KS sistolinė funkcija buvo normali (IF daugiau nei 50 %), be segmentinių regioninės kontrakcijos sutrikimų ir esant normaliam DV burių judėjimui bei morfologijai. Iš viso buvo atrinkti 44 tinkami pacientai. Toliau, analizuojant 2D echokardiografijos rezultatus, DVN buvo įvertintas

kokybiniu būdu. Remiantis 2D echokardiografijos rezultatais, buvo apskaičiuotas APDVN dažnis.

Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant IBM SPSS programos paketą. Tolydūs kintamieji, pasiskirstę pagal normalųjį skirstinį, buvo pateikiami nurodant vidurkį ir standartinį nuokrypį (SN), tarpusavio priklausomybė vertinama pagal Pearson koreliacijos koeficientą r , o priklausomybė su diskrečiais kintamaisiais, naudojant Student's t testą. Tolydžiųjų kintamųjų, nepasiskirsčiusių pagal normalųjį skirstinį, tarpusavio koreliacija buvo vertinama pagal Spearman koreliacijos koeficientą, o priklausomybė su diskrečiais kintamaisiais buvo vertinama pagal Mann-Whitney U testą. Diskrečių kintamųjų tarpusavio palyginimas atliktas naudojant požymių homogeniškumo χ^2 testą. Rezultatas buvo laikomas statistiškai reikšmingu, kai $p < 0,05$.

Šiam darbui 2022 m. gruodžio 21 d. buvo išduotas Lietuvos sveikatos mokslų universiteto (LSMU) Bioetikos centro leidimas Nr. BEC-MF-93.

3. Rezultatai

3.1. Demografiniai duomenys ir gretutinės ligos

Analizuojant demografinius duomenis nustatyta, kad beveik pusė pacientų buvo vyrai (43,2 %; $n=19$) ir šiek tiek daugiau nei pusė – moterys (56,8 %; $n=25$). Pacientų amžiaus vidurkis buvo 61,9 ($\pm 11,1$) metų. Vyrai (amžiaus vidurkis 66,58 metų) buvo žymiai vyresni nei moterys (amžiaus vidurkis 58,36 metų; $t=2,60$; $p=0,013$).

Nagrinėjant pacientų gretutines ligas nustatyta, jog arterinė hipertenzija diagnozuota 93,2 % ($n=41$) pacientų, ŠNiIF 68,2 % ($n=30$), cukrinis diabetas 15,9 % ($n=7$), lėtinė inkstų liga 4,5 % ($n=2$), nediagnozuota nė viena iš minėtų ligų – 2,3 % ($n=1$) pacientų.

3.2. Prieširdžių virpėjimas ir 2D echokardiografijos rezultatai

Iš visų 44 analizuotų pacientų, beveik pusei buvo diagnozuotas paroksizminis PV (47,7 %; $n=21$) ir

šiek tiek daugiau nei pusei persistuojantis PV (52,3 %; $n=23$).

Vidutinis KP dydis iš parasternalinės ilgosios ašies buvo $44,70 \pm 6,53$ mm, vidutinis KP tūris $97,81 \pm 32,15$ ml, vidutinė KS IF $53,07 \pm 2,90\%$. Tarp pacientų, sergančių paroksizminiu PV, vidutinis KP dydis buvo $41,81 \pm 5,52$ mm, KP tūris - $79,58 \pm 23,57$ ml. Tarp pacientų, sergančių persistuojančiu PV, vidutinis KP dydis buvo $47,34 \pm 6,36$ mm, KP tūris - $113,43 \pm 30,80$ ml. Buvo nustatyta, jog persistuojantis PV buvo susijęs su didesniu KP dydžiu, o paroksizminis – su mažesniu KP ($t=-3,07$; $p=0,004$). Taip pat, vyresniems pacientams buvo nustatytas didesnis KP ($r=0,40$; $p=0,008$).

Pacientai, sergantys ŠNiIF, dažniau sirgo persistuojančiu PV, o nesergantys ŠN – paroksizminiu PV ($\chi^2=4,62$; $p=0,032$). Nuo amžiaus ($p=0,166$) bei lyties ($p=0,515$) nepriklausė, koks PV tipas pacientui diagnozuotas.

Duomenys apie paroksizminio PV dažnį buvo nustatyti 11 iš 21 pacientų: ≥ 1 kartą per savaitę PV epizodai – 36,4 % ($n=4$), 1-2 kartus per mėnesį – 9,1 % ($n=1$), keletą kartų per kelis mėnesius 9,1 % ($n=1$), keletą kartų per metus 45,5 % ($n=5$) pacientų. Buvo pastebėta tendencija, jog dažniau PV epizodai pasireiškia sergantiems ŠNiIF ($U=5,00$; $p=0,067$), tačiau tai nebuvo statistiškai reikšminga. Nuo lyties ($p=0,742$) bei nuo KP dydžio PV pasireiškimo dažnis nepriklausė ($p=0,977$). Vyresniems pacientams – nustatyta dažnesni PV epizodai ($q = -0,72$; $p=0,012$).

Taip pat, apskaičiuotas KS miokardo masės (MM) vidurkis $203,81 (\pm 46,86)$ g, KS miokardo masės indekso (MMI) mediana $91,40$ (IQR $80,67-104,41$) g/m², KS santykinio sienos storio (SSS) vidurkis – $0,43 (\pm 0,06)$, KS galinio diastolinio dydžio (GDD) vidurkis – $49,49 (\pm 4,78)$ mm ir KS galinio diastolinio dydžio indekso (GDDi) vidurkis – $23,24 (\pm 2,30)$ mm/m².

3.3. Dviburio vožtuvo nesandarumas

DVN diagnozuotas 84,1 % (n=37) pacientų: 40,9 % (n=18) nustatytas lengvas (I laipsnio) DVN, 31,8 % (n=14) vidutinio sunkumo (II laipsnio) DVN, 11,4 % (n=5) vidutinio-sunkaus (II-III laipsnio) DVN. Pacientų, sergančių sunkiu (III laipsnio) DVN, nebuvo. Pacientų, kuriems DVN nustatyta nebuvo - 15,9 % (n=7).

Apskaičiuota, jog DVN laipsnis nepriklausė nuo PV tipo ($p=0,235$). Be to, didesnis KP dydis buvo susijęs su didesniu DVN laipsniu ($q=0,30$; $p=0,047$). Tarp lyčių DVN laipsnio skirtumų nustatyta nebuvo ($p=0,236$). Pastebėta tendencija, kad sergantys ŠNiIF turi didesnę DVN laipsnį, ir atvirkščiai ($U=143,50$; $p=0,069$). Be to, vyresniems pacientams nustatomas didesnis DVN laipsnis ($q=0,57$; $p<0,001$). Taip pat, pastebėta tendencija, jog dažniau pasireiškiantys paroksizminio PV epizodai lemia aukštesnę DVN laipsnį ($q=-0,571$; $p=0,066$).

4. Aptarimas

APDVN yra atskira DVN forma, turinti unikalią patofiziologiją (8). Duomenų apie APDVN paplitimą ir gydymo galimybes yra nedaug, todėl ši studija buvo atlikta, siekiant nustatyti bei palyginti su kitomis studijomis APDVN dažnumą pacientams, sergantiems paroksizminiu ir persistuojančiu PV. Kim ir kt. 2017 metais atliktoje studijoje, kurioje buvo tirtas APDVN dažnis pacientams, sergantiems PV, nustatyta, kad pacientų amžiaus vidurkis buvo 68 (\pm 9) metai, arterinė hipertenzija nustatyta 79,2% pacientų (12). Mūsų tyrimo atveju pacientų amžiaus vidurkis buvo 61,9 metai, pati dažniausia gretutinė liga buvo arterinė hipertenzija, diagnozuota 93,2 % pacientų. Lyginant šias studijas, stebimi panašūs rezultatai. Tas pats tyrimas nustatė, jog APDVN paplitimas tarp 1247 persistuojančiu PV sergančių pacientų buvo 4,3 % (12). Kitoje retrospektyvioje analizėje, kurioje buvo išnagrinėta daugiau nei 11 tūkstančių

echokardiografijos įrašų bei atrinkti 298 pacientai (nebuvo įtraukiami pacientai su kitomis širdies ligomis), kuriems diagnozuota PV ir ŠNiIF, buvo nustatyta, jog iš jų 8,1 % turėjo APDVN (13). Mūsų studijos atveju, APDVN dažnis pacientams, sergantiems paroksizminiu arba persistuojančiu PV, buvo 84,1 % tarp 44 analizuotų pacientų. Šis skaičius mūsų tyrime gautas ženkliai didesnis galimai dėl to, jog buvo skaičiuoti pacientai ne tik su reikšmingu, bet ir su nedideliu laipsnio DVN. Visgi, nors prieš tai minėto tyrimo duomenimis nustatyta, jog reikšmingas APDVN yra diagnozuojamas 4-8 % PV sergančių pacientų, tačiau jo paplitimas per daugiau nei 10 metų gali padidėti iki 28 % pacientams, sergantiems PV (14).

Analizuojant ATTEND tyrimo rezultatus nustatyta, kad atitinkamai 53 % ir 18 % iš 1825 tirtų ŠNiIF sergančių dekompenсуotų pacientų, jų išrašymo iš ligoninės metu vis dar turėjo lengvo arba vidutinio sunkumo DVN, kuris buvo susijęs su blogesniais rezultatais (15). Mūsų analizėje taip pat pastebėta tendencija, kad sergantys ŠNiIF turėjo didesnę DVN laipsnį.

Šio tyrimo trūkumas yra tas, jog retrospektyviai buvo analizuotas nedidelis pacientų skaičius, taip pat, kad DVN buvo vertinamas kokybiškai. Dėl šių priežasčių, siekiant gauti dar tikslesnius rezultatus, planuojama tyrimą atlikti prospektyviniu būdu, įtraukiant didesnę pacientų skaičių bei DVN vertinant kiekybiškai.

5. Išvados

PV yra dažna XXI amžiaus liga, galinti sukelti APDVN, o sergamumas šia patologija prognozuojama tik didės bei yra susijęs su blogesnėmis baigtimis. Dėl kitokio patofiziologinio išsivystymo mechanizmo, APDVN gali reikalauti kitokios gydymo strategijos nei klasikinis DVN, todėl būtina atlikti papildomus tyrimus, kad būtų išsiaiškinta, ar pacientams, sergantiems PV, širdies

ritmo kontrolė gali būti svarbi gydymo strategija. Taigi, apibendrinant šio tyrimo rezultatus, APDVN dažnis pacientams, sergantiems paroksizminiu arba persistuojančiu PV, buvo 84,1 %. Beveik pusei šių pacientų DVN buvo nesunkus, o kitai pusei vidutinio arba vidutinio - didelio laipsnio.

Padėka

Nuoširdžiai dėkojame mokslinio tiriamojo darbo vadovei prof. habil. dr. Jolantai Justinai Vaškelytei už skirtą laiką ir pagalbą.

Literatūros šaltiniai

1. Sagris M, Vardas EP, Theofilis P, Antonopoulos AS, Oikonomou E, Tousoulis D. Atrial Fibrillation: Pathogenesis, Predisposing Factors, and Genetics. *International Journal of Molecular Sciences* 2022, Vol 23, Page 6 [Internet]. 2021 Dec 21;23(1):6.
2. Alonso A, Almuwaqqat Z, Chamberlain A. Mortality in atrial fibrillation. Is it changing? *Trends Cardiovasc Med*. 2021 Nov 1;31(8):469–73.
3. Kagiya N, Mondillo S, Yoshida K, Mandoli GE, Cameli M. Subtypes of Atrial Functional Mitral Regurgitation: Imaging Insights Into Their Mechanisms and Therapeutic Implications. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020 Mar 1;13(3):820–35.
4. Deferm S, Bertrand PB, Verbrugge FH, Verhaert D, Rega F, Thomas JD, et al. Atrial Functional Mitral Regurgitation: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019 May 21;73(19):2465–76.
5. Kotecha D, Lam CSP, Van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC, Voors AA, Rienstra M. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Atrial Fibrillation: Vicious Twins. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Nov 15;68(20):2217–28.
6. Otsuji Y, Kumanohoso T, Yoshifuku S, Matsukida K, Koriyama C, Kisanuki A, et al. Isolated annular dilation does not usually cause important functional mitral regurgitation: Comparison between patients with lone atrial fibrillation and those with idiopathic or ischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2002 May 15;39(10):1651–6.
7. Flachskampf FA. Atrial functional mitral regurgitation: Insufficiently understood and recognized. *Advances in Clinical and Experimental Medicine* [Internet];31(11):1177–81.
8. Deferm S, Bertrand PB, Verbrugge FH, Verhaert D, Rega F, Thomas JD, et al. Atrial Functional Mitral Regurgitation: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019 May 21;73(19):2465–76.
9. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, et al. Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2017 Apr 1;30(4):303–71.
10. Muraru D, Guta AC, Ochoa-Jimenez RC, Bartos D, Aruta P, Mihaila S, et al. Functional Regurgitation of Atrioventricular Valves and Atrial Fibrillation: An Elusive Pathophysiological Link Deserving Further Attention. *Journal of the American Society of Echocardiography* [Internet]. 2020 Jan 1; 33(1):42–53.
11. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: A global burden of disease 2010 study. *Circulation* [Internet]. 2014 Feb 25; 129(8):837–47.
12. Kim DH, Heo R, Handschumacher MD, Lee S, Choi YS, Kim KR, et al. Mitral Valve Adaptation to Isolated Annular Dilation: Insights Into the Mechanism of Atrial Functional Mitral Regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2019 Apr 1; 12(4):665–77.

13. Kagiya N, Mondillo S, Yoshida K, Mandoli GE, Cameli M. Subtypes of Atrial Functional Mitral Regurgitation: Imaging Insights Into Their Mechanisms and Therapeutic Implications. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020 Mar 1;13(3):820–35.
14. Abe Y, Akamatsu K, Ito K, Matsumura Y, Shimeno K, Naruko T, et al. Prevalence and Prognostic Significance of Functional Mitral and Tricuspid Regurgitation Despite Preserved Left Ventricular Ejection Fraction in Atrial Fibrillation Patients. *Circulation Journal*. 2018 Apr 25;82(5):1451–8.
15. Kajimoto K, Sato N, Takano T. Functional mitral regurgitation at discharge and outcomes in patients hospitalized for acute decompensated heart failure with a preserved or reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail [Internet]*. 2016 Aug 1;18(8):1051–9.