

Beyin Damar Hastalıklarının Takiben Erken Dönemde Görülen Epileptik Nöbetler

İbrahim Bora*, Basri Seçkin**, Mehmet Zarifoğlu*, Faruk Turan*
Saniye Özalan Ceylan**, Mustafa Bakar***, Sadık Sadıkoğlu****,
Erhan Oğul****

ÖZET. Bu çalışmada, supratentoryel lokalizasyonlu serebral infarkt ve kanama olgularında, erken dönemde görülen epileptik nöbetlerin tipi ve sıklığı, lezyon lokalizasyonu ve nöbetlerin mortalite ile ilişkisi retrospektif olarak araştırıldı. Bizim serimizde, BDH sonrası erken dönemde serebral infarktılı 416 hastanın % 5.05'inde ve intraserebral hemorajili (İSH) 228 hastanın % 10.5'inde epileptik nöbet görüldü. İSH'lardan sonra görülen nöbet sıklığı anlamlı derecede yüksek bulundu ($p = 0.014$). Serebral infarkt sonrası nöbet geçiren olguların % 86'sında lezyon kortikal lokalizasyonlu idi ve kortikal tutulum ile nöbet ilişkisi anlamlı bulundu ($p < 0.05$). BDH sonrası nöbet geçiren ve geçirmeyen hastalarda erken dönem mortalite oranları arasında her iki grupta anlamlı fark bulunmadı (infarktlarda % 23.8'e karşın % 22.4; İSH'larda % 37.5'e karşın % 46.5).

Sonuç olarak, BDH sonrası epileptik nöbetler mortaliteyi etkilememekle birlikte, kronik dönemde tekrarlama olasılığının yüksek olması ve tedaviye direnç göstermeleri nedeniyle BDH olgularında önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır.

Anahtar Kelimeler .Serebral infarkt .intraserebral hemoraji .epileptik nöbet.

Epileptic Seizures in Early Period Following Cerebrovascular Diseases

SUMMARY. In this study, we investigated CVD patients with supratentorial lesions and retrospectively examined incidence and type of seizures, their relation to nature and site of lesion, and to early stage mortality. In our series, epileptic seizures in early post-stroke period were seen in 5.05 % of cerebral infarctions, and in 10.5 % of intracerebral hemorrhages. Occurrence rate was significantly higher in hemorrhage group ($p = 0.014$). Also there was close relation between infarctions extended to cerebral cortex and seizures ($p < 0.05$). In regard of case fatality rate there wasn't significant difference between patients with post-stroke seizures and seizure free patients in both groups (23.8 % vs 22.4 % in infarction group and 37.5 % vs 47.5 % in hemorrhage group).

We concluded that early post-stroke seizures outstand as a major problem in stroke patients because of high incidence of recurrences in chronic stage and their resistance to anticonvulsant therapy.

Key Words .Cerebral infarction .intracerebral hemorrhage .epilepsy.

Beyin Damar Hastalıklarının (BDH) yüksek insidansı nedeni ile (135/100.000)¹ BDH-epilepsi ilişkisi (30-50/100.000)² üzerinde durulması gereken önemli bir konudur.

Yaşlı hastalarda epileptik nöbetlerin en sık görülen nedeni BDH'larıdır^{3,4}. 25 yaşın üzerinde başlayan epileptik nöbetlerin % 14'ünde⁵ ve 60 yaşın üzerindeki nöbetlerin % 32'sinde³ BDH'ları etyolojik neden olarak bulunmuştur. Akut BDH'larının bir komplikasyonu olarak epileptik nöbetler iyi tanınmasına rağmen bu komplikasyonun gerçek insidansı tam olarak açıklanamamaktadır.

BDH sonrası epilepsi insidansı farklı çalışma gruplarından dolayı % 4.4 ile % 13.8 arasında

* Doç. Dr.; Uludağ Ü. Tıp Fak. Nöroloji ABD

** Dr.; Uludağ Ü. Tıp Fak. Nöroloji ABD

*** Uzm. Dr.; Uludağ Ü. Tıp Fak. Nöroloji ABD

**** Prof. Dr.; Uludağ Ü. Tıp Fak. Nöroloji ABD

Geliş Tarihi: 23.2.1994

Kabul Tarihi: 8.2.1995

değişen oranlarda rapor edilmiştir. Kilpatrick ve ark. BDH sonrası yaptıkları geniş bir prospektif çalışmada erken nöbet insidansını % 4.4 olarak bildirmişlerdir⁶. Louis ve Mc Dowell⁷ embolik olmayan serebral infarktli grupta çalışmışlar ve insidansı % 7.7, Black ve ark.⁸ serebral infarkt ve kanamayı birlikte değerlendirmişler ve retrospektif olarak insidansı % 10, Lancman ve ark.⁹, iskemik ve hemorajik olgularda % 10.04, Holmes¹⁰ ve De Reuck¹¹ ise embolik ve embolik olmayan BDH da insidansları % 13.8 ve % 7.9 olarak rapor etmişlerdir. Bu insidans farklılıkları çalışma gruplarının homojen olmamasından ve takip sürelerinin farklı olmalarından kaynaklanmaktadır.

Biz bu çalışmada kranial Kompüterize Tomografi (KT) ile dökümanete ettiğimiz supratentoryel lokalizasyonlu beyin damar hastalarında erken dönemde ortaya çıkan epileptik nöbetlerin görülmesini retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık.

Hastalar ve Yöntem

Ocak 1990-Mayıs 1993 tarihleri arasında BDH nedeni ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniği'ne yatırılarak izlenen 720 olgu, erken dönemde görülen epileptik nöbetler açısından retrospektif olarak incelendi.

Geçici iskemik atak (GİA), reversibl iskemik nörolojik defisit (RIND) tanısı konulan, infratentoryel infarkt veya kanama saptanan olgular, intrakranial tümör saptanan olgular, BDH öncesine ait epileptik nöbet anamnezi bulunanlar ve kranial kompüterize tomografileri (KT) çeşitli nedenlerden dolayı (teknik arıza, hastanın genel durumunun kötü olması vb.) çekilemeyen hastalar ve sonucu etkileyebilecek metabolik bozuklukları olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmamızda BDH nedeni ile takip edilen 720 olgudan 76'sı çeşitli nedenlerden dolayı çalışma dışı bırakıldı. Kalan 644 olgu epileptik nöbetler açısından incelendi. BDH semptomlarının başlangıcında epileptik nöbet anamnezi bulunan veya hastahane de yattığı süre içerisinde semptomların başlangıcından itibaren ilk hafta içerisinde (BDH sonrası erken dönem) epileptik nöbet gözlenen hastaların nöbet frekansları ve tipleri kaydedildi.

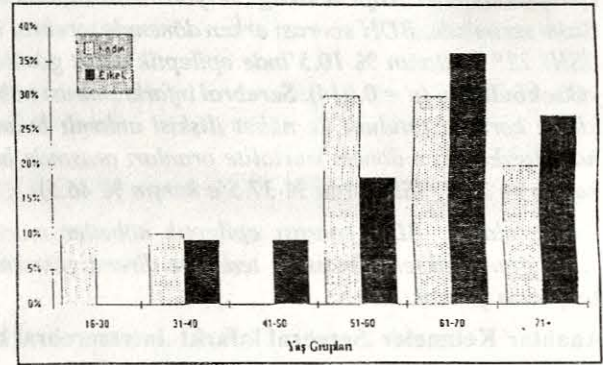
Kranial KT bulgularına göre olgular, küçük sayıda alt grupların oluşmasına yol açmamak için 2 ana grupta incelendi; a) Serebral İnfarktlar: Supratentoryel yerleşimli infarktlar, b) İntraserebral Hematomlar: İntraventriküler komponenti olan veya olmayan supratentoryel yerleşimli parenkimal kanamalar. KT'lerinde lezyonlar kortekse yakınlıklarına göre kortikal ve derin olarak ikiye ayrıldı.

Hastaların nöbet sonrası erken dönemde elektroensefalografileri (EEG) çekildi. EEG'ler değerlendirilirken Gupta ve ark.'nın¹² tanımladığı gibi: (a) Normal; (b) Diffüz yavaş aktivite; (c) Fokal yavaş aktivite (diffüz yavaşlama ile birlikte olabilen yada olmayabilir); (d) Fokal spike aktivite ve (e) Periyodik lateralize epileptiform deşarjlar (PLEDs) şeklinde sınıflandırıldı.

İstatistiksel çalışmalar için Yates Düzeltmeli χ^2 yöntemi kullanıldı.

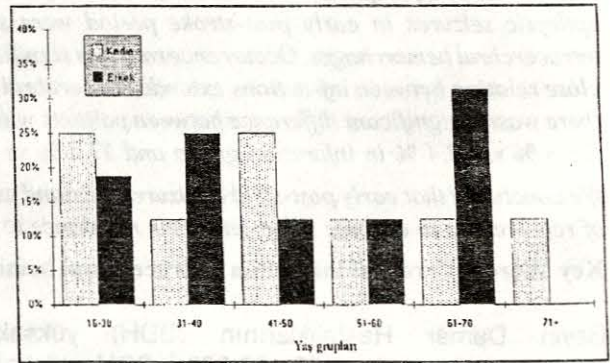
Bulgular

Çalışmamızda, BDH tanısı konulan 644 olgunun 416'sı tıkrayıcı tipte BDH (% 64.6), 228'i ise (% 35.4) intraparenkimal kanamalı idi. Kadınlarda yaş 16-67 (ort. 47.7 ± 16.6), erkeklerde 25-75 (ort. 57.1 ± 13.6) arasında değişmekte idi. BDH sonrası epileptik nöbeti olan 45 hastanın BDH alt gruplarına göre yaş ve cinsiyet dağılımı Şekil I ve II de gösterilmiştir. 644 olgunun 45'inde ilk kez 2 haftalık



Şekil: 1

Serebral infarktli 21 olguda yaş ve cinsiyet dağılımı



Şekil: 2

İntraserebral hematomlu 24 olguda yaş ve cinsiyet dağılımı

süre içerisinde epileptik nöbet gözlemlendi (% 6.99). BDH'ları alt-gruplara ayrıldığında 416 serebral infarkt olgusunun 21'inde (% 5.05) ve 228 parenkimal hemorajili olgunun 24'ünde (% 10.5) BDH sonrası epileptik nöbet görüldü. Nöbet insidansı

hemorajik grupta belirgin olarak yüksekti (p = 0.014; Tablo I). 19 olguda tek nöbet (% 42.2) ve 26 olguda (% 57.8) ise 2 ya da daha fazla epileptik nöbet saptandı. Nöbet tipleri incelendiğinde 20 olguda (% 44.4) jeneralize tonik klonik nöbet, 25 olguda (% 55.6) parsiyel nöbet izlendi. Parsiyel nöbetler ise, 9'u (% 36) fokal motor nöbet, 4'ü (% 16) kompleks parsiyel nöbet, 12'si (% 48) basit parsiyel başlayıp takiben jeneralize olan nöbet şeklinde idi. 20 jeneralize tonik-klonik nöbetli olgunun 3'ünde (% 6.7) status epileptikus gözlemlendi.

Tablo I- BDH'larının alt gruplarına göre epileptik nöbet görülme sıklığı

BDH tipi	BDH sonrası nöbet			
	n	n	%	p değeri*
Serebral infarkt	416	21	5.05	0.014
Intraserebral hemoraji	228	24	10.5	-
Toplam	644	45	6.99	-

21 infarkt olgusunun 18'i kortikal 3'ü ise subkortikal tutulumlu idi. Bunların 12'si orta serebral arter dağılımında idi. Parenkimal hemorajiler incelendiğinde 24 olgunun 15'i (% 62.5) lobar beyaz cevher hematoma, bunlardan 8'i frontal, 5'i parietal ve 2'si temporal orjinli idi. Diğer 9 olgu ise (% 37.5) büyüklüğü ortalama 3 cm üzerinde olan talamik ya da putaminal (derin ganglionik) orijinli kanamaları içeriyordu. Serebral infarkt olgularında korteksi içine alan lezyonlarda BDH sonrası epileptik nöbet anlamlı derecede daha sık gözlenmiştir (p = 0.043); Tablo II). İSH'larda lobar ve ganglionik yerleşimli lezyonlarda nöbet sıklığı bakımından görülen fark istatistiki anlama ulaşmadı (p = 0.7; Tablo III).

Tablo II- Serebral infarktlerde lokalizasyona göre epileptik nöbet görülme sıklığı
Lezyon Lokalizasyonu

	Kortikal		Derin		Topl.	p değeri*
	n	%	n	%		
BDH sonrası nöbet (+)	18	6.9	3	1.9	21	0.043
BDH sonrası nöbet (-)	242	93.1	153	98.1	395	-
Toplam	260		156		416	-

Tablo III- İSH'larda lokalizasyona göre epileptik nöbet görülme sıklığı

	Hematom Lokalizasyonu				Topl.	p değeri*
	Lobar		Ganglio.			
	n	%	n	%		
BDH sonrası nöbet (+)	15	9.7	9	12.3	24	0.706
BDH sonrası nöbet (-)	140	90.3	64	87.7	204	-
Toplam	155		73		228	-

Nöbet saptanmayan infarktli hastalarda erken dönem mortalite % 22.4, İSH'larda ise % 46.5 olarak bulunmuştur. BDH sonrası nöbet görülen hastalarda mortalite, serebral infarktli olanlarda % 23.8, İSH'larda % 37.5 olarak saptanmıştır. Her alt grubun nöbet geçiren ve geçirmeyen hastaların mortalite oranları karşılaştırıldığında istatistiksel bakımdan anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo IV).

Tablo IV- Epileptik nöbeti olan ve olmayan BDH hastalarında mortalite

BDH tipi	Genel strok hastaları		BDH sonrası nöbet		p değ.*
	Topl.	Eks.	Topl.	Eks.	
Serebral infarkt	416	93	21	5	0.91
Intraserebral hemoraji	228	106	24	9	0.47
Toplam	644	199	45	14	0.89

45 epileptik olgunun 39'unda EEG çekimi yapılabildi. Bu 39 olgunun EEG sonuçları: 16 olguda sol ya da sağ hemisferde daha belirgin jeneralize delta ve teta aktivite, 4 olguda fokal yavaş aktivite, 7 olguda jeneralize yavaş dalga aktivite + jeneralize diken dalga aktivite, 1 olguda PLEDs, 5 olguda fokal yavaş aktivite + diken dalga, 6 olguda ise normal EEG bulguları tespit edildi. Tüm olgulara ilk nöbetlerinden sonra monoterapi şeklinde antiepileptik ilaç başlandı (Karbamezapin veya Difenil hidantoin). Ancak antiepileptik tedaviye rağmen 26 olgu daha sonra nöbet geçirdi.

Tartışma

Bu retrospektif çalışmada hem infarkt hem de kanamayı içeren BDH olgularında epilepsi, insidansı % 6.99, sadece infarkt grubunda % 5.05, parenkimal kanamalı olgularda ise % 10.5 olarak bulunmuştur ve rapor edilen diğer serilerle karşılaştırıldığında, bu oranların literatüre uyum gösterdiği anlaşılmıştır.

Farklı tipte BDH'larını takiben epileptik nöbetlerin görülme sıklığı seriden seriye değişmekle birlikte insidans embolik olaylarda trombotik olaylara göre daha yüksek olarak bildirilmektedir¹⁰. Black ve ark.⁸ ise çalışmalarında bu görüşü desteklememişlerdir. Bazen embolik ve trombotik BDH'lı hastaları klinik, radyolojik ve hatta patolojik muayene ile ayırtmek her zaman mümkün olamamaktadır^{12,13,14,15}. Biz çalışmada tıkaçıcı örneklerdeki tüm olgular trombotik yada embolik orijinlerine göre ayırtmeksizin global olarak incelemeye çalıştık. Bazı olgularda nöbetler BDH'larının ilk belirtisi olarak karşımıza çıkmaktadırlar. Barolin, kendi 69 olgusunu gözden geçirmiş ve BDH öncesi nöbet geçiren hastalar

"vascular precursor epilepsy" terimi ile isimlendirilmiştir¹⁶. Daha sonra Louis ve Mc Dowell⁷ tarafından benzer 13 olgu, Cócito ve ark.¹⁷ da benzer şekilde 3 olgu rapor etmişler ve epilepsinin BDH'larının ilk habercisi olduğu görüşünde birleşmişlerdir. Ancak De Reuck ve ark.¹¹ kendi deneyimlerini de göz önüne alarak vasküler prekürsor epilepsiye intrakranial hipertansiyon, renal yetmezlik, beyin ödemi ve diğer değişik hemodinamik faktörlerin neden olabileceğini savunmuşlardır. Yine muhtemeldir ki epilepsi, KT'de ya da nekropside saptanan diğer bir küçük infarkt alanından da kaynaklanıyor olabilir. Bizim olgularımızda ise intraparenkimal hemorajili 3 olgu da (2 frontal lokalizasyon, 1 parietal) ve 1 infarkt olgusunda (orta serebral arter dağılımında) ilk belirti olarak nöbet gözlenmiştir.

Önceki çalışmalarda trombotik infarktlarda en sık görülen nöbet tipinin motor belirtilerle giden parsiyel epilepsiler, 1/3'ünde jeneralize tonik-klonik ve daha seyrek olarak da kompleks parsiyel nöbetler görüldüğü bildirilmiştir^{7,8,17,18}.

Sung ve ark.¹⁹ ise jeneralize tonik klonik nöbetleri biraz daha düşük oranda bulurken, kompleks parsiyel nöbetleri rölatif olarak daha yüksek oranlarda bildirmişlerdir. Bizim olgularımızın dökümünde ise parsiyel nöbetlerin özellikle basit parsiyel nöbetlerin daha sıklıkla görüldüğü (% 55.6) ve motor belirtilerle giden parsiyel nöbetlerin ise parsiyel nöbetler içerisinde ön planda görüldüğü dikkati çekti. Jeneralize nöbetler ise % 44.4 oranında gözlemlendi.

BDH sonrası ortaya çıkan erken nöbetlerin nöronal iskemik reaksiyon, ödem, sitotoksik maddeler ve metabolitlerin birikimi gibi akut beyin hasarından kaynaklandığı, geç dönemde ortaya çıkan nöbetlerin ise primer olarak skar formasyonundan kaynaklandığı belirtilmektedir^{7,8}.

Sung ve ark.'nın yayınladıkları makalede serebral hemorajilerde kortikal infarktlardan daha sıklıkla epileptik nöbet görüldüğü bildirilmiştir¹⁹. Shiozawa ve Uchigata²⁰ erken nöbetlerin esas olarak subaraknoid kanama ve intraparenkimal hemorajilerde görüldüğünü rapor etmişlerdir. Ancak Black ve ark.⁸ ve Shinton ve ark.²¹ nöbet görülmesi ile strok tipi arasında ilişki bulamamışlardır. Berger ve ark.²² intraparenkimal hemorajili hastalarda erken nöbet insidansını % 17 olarak bulmuşlar ve kanın serebral korteks içerisine yayılımı ve erken nöbet görülmesi arasında anlamlı bir birlikteliği tanımlamışlardır. Weisberg ve ark.²³ ise parenkimal beyin hemorajili hastaların % 32'sinde erken dönemde nöbet gözlemlenmişlerdir. Nöbetlerin sıklıkla lobar hemorajili hastalarda görülürken derin subkortikal hemorajili hastalarda seyrek nöbet gelişmiştir.

Bizim olgularımızda da infarktlara göre intraparenkimal kanamalarda erken dönemde

epilepsi insidansı anlamlı derecede yüksek olarak bulunmuştur. Intraparenkimal kanamalı 24 olgunun 7'sinde (% 29.2) ilk 24 saat içerisinde epileptik nöbet görülmüştür. İki olgu ise ilk belirti olarak epilepsi anamnezi ile hastaneye gelmiştir. En sıklıkla frontal ve parietal lob hematomlarında nöbet görülmüştür.

EEG, fonksiyonel değişikliklerin bir testi olarak epileptik nöbetleri değerlendirmede potansiel olarak önemli bir role sahiptir. Yine hem akut hem de geç dönemde nöbet riskini değerlendirmede, hem de hastaların takibinde bir kriter olarak düşünülmektedir. Ancak BDH sonrası epilepsilerde uzun süreli takipte EEG'nin rolü tartışılmaktadır²⁴. Periyodik lateralize epileptiform deşarjların en sık görülen etyolojik nedeni vasküler olaylardır. Eğer tekrarlayan nöbetler ile birlikte PLEDs görülürse bu hastalarda nöbetleri kontrol altına almak oldukça güç olmaktadır.

Bizim EEG çalışmamızda en sıklıkla fokal yavaş aktivite, statuslu bir olguda ise PLEDs tespit edilmiştir. Çalışmamızda EEG bulguları ile rekürren nöbet arasında bir ilişki bulunmamıştır.

Biz tüm hastalara ilk nöbetten sonra monoterapi şeklinde antiepileptik ilaçlarla tedaviye başladık. Ancak hastaların % 53.3 (24/45) antiepileptik tedaviye rağmen 2 ya da daha fazla nöbet geçirdiler. Literatür gözden geçirildiğinde BDH sonrası nöbetlerin antiepileptik ajan ile kontrol altına alınmasının zorluğundan bahsetmektedir¹².

Kilpatrick ve ark. BDH sonrası erken dönemde nöbet geçiren hastaların % 32'sinde geç nöbetlerin görüldüğünü rapor etmişlerdir²⁵. Bu bulgular erken nöbetlerin benign olmadığını ve geç nöbetler açısından anlamlı risk oluşturduklarını göstermektedir.

Doç. Dr. İbrahim BORA
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji ABD
Tel: 4428400/1158
16059 Görükle / BURSA

Kaynaklar

1. Mc Illraith DM, Cote R: Epidemiology and etiology of stroke. Curr Opin Neurol Neurosurg, 4:31-37, 1991.
2. Hauser WA, Kurland LT: The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935 through 1967. Epilepsia, 16:1-66, 1975.
3. Lühdorf K, Jensen LK, Plesner AM: Etiology of seizures in elderly. Epilepsia, 27:458-463, 1986.
4. Schold C, Yarnell PR, Earnest MP: Origin of seizures in elderly patients. JAMA, 238:1177-1178, 1977.
5. Dams AM: Late onset epilepsy, aetiologies, types of seizure and value of clinical investigation, EEG and CT scan. Epilepsia, 26:227-231, 1985.
6. Kilpatrick CJ, Davis SM, Tress BM, Rossiter SC, Hopper JL, Vandendriesen ML: Epileptic seizures in acute stroke. Arch Neurol, 47:157-160, 1990.

7. Louis S, Mc Dowell F: Epileptic seizures in nonembolic cerebral infarction. Arch Neurol, 17:414-418, 1987.
8. Black SE, Norris JW, Hachinski VC: Post stroke seizures (abstract). Stroke, 14:134, 1983.
9. Lancman ME, Golimstok A, Norscini J, Granillo R: Risk factors for developing seizures after stroke. Stroke, 34:141-143, 1993.
10. Holmes GL: The electroencephalogram as a predictor of seizures following cerebral infarction. Clin Electroencephalogr, 11:83-86, 1980.
11. De Reuck J, Krahel N, Sieben G, Orban L, De Coster W, Vander Eecken H: Epilepsy in patient with cerebral infarcts. J Neurol, 224:101-109, 1980.
12. Gupta SR, Naheedy MH, Elias D, Rubino FA: Postinfarction seizures. A clinical study. Stroke, 19:1477-1481, 1988.
13. Easton JD, Sherman DG: Management of cerebral embolism of cardiac origin. Stroke, 11:433-442, 1980.
14. Okada Y, Yamaguchi T, Minematsu K, Miyashita T, Sawada T, Sadoshima S, Fujishima M, Omac T: Hemorrhagic transformation in cerebral embolism. Stroke, 20:598-603, 1989.
15. Ramizer-Lassepas M, Cipolle RJ, Bjork RJ, Kowitz J, Synder BD, Weber JC, Stern SD: Can embolic stroke be diagnosed on the basis of neurologic clinical criteria? Arch Neurol, 44:87-89, 1987.
16. Barolin GS: The cerebrovascular epilepsies. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 35 (Suppl):287-295, 1982.
17. Cocito L, Favale E, Reni L: Epileptic seizures in cerebral arterial occlusive disease. Stroke, 13:189-195, 1982.
18. Lesser RP, Luders H, Dinner DS, Morris HH: Epileptic seizures due to thrombotic and embolic cerebrovascular disease in older patients. Epilepsia, 26:622-630, 1985.
19. Sung CY, Chu NS: Epileptic seizures in thrombotic stroke. J Neurol, 237:166-170, 1990.
20. Shiozawa R, Uchigata M: Clinical study of convulsive seizures in cerebrovascular diseases. In: Wolf WR (ed), Advances in epileptology. XVI epilepsy international symposium. New York, Raven Press, pp. 241-243, 1987.
21. Shinton RA, Gill JS, Melnick SC, Gupta AK, Beevers DG: The frequency, characteristics and prognosis of epileptic seizures at the onset of stroke. J. Neurol Neurosurg Psychiatry, 51:273-276, 1988.
22. Berger AR, Lipton RB, Lesser ML, Lantos G, Portenoy RK: Early seizures following intracerebral hemorrhage: Implications for therapy. Neurology, 38:1363-1365, 1988.
23. Weisberg LA, Shamenia M, Elliot D: Seizures caused by nontraumatic parenchymal brain hemorrhages. Neurology, 41:1197-1199, 1991.
24. Pedley TA: EEG abnormalities in focal cerebral lesions. In: Henry CE, ed. Current clinical neurophysiology. Update on EEG and evoked potentials. Amsterdam, Elsevier, North-Holland. 235-266, 1980.
25. Kilpatrick CJ, Davis SM, Hopper JL, Rossiter SC: Early seizures after acute stroke risk of late seizures. Arch. Neurol, 49:509-511, 1992.