

Krzysztof BARTUŚ
 Jerzy SADOWSKI
 Bogusław KAPELAK
 Karol WIERZBICKI
 Jacek MYĆ
 Stanisław BARTUŚ
 Krzysztof OLEŚ
 Janusz KONSTANTY-KALANDYK
 Grzegorz FILIP

Prospektywna ocena zmiany wydolności serca u pacjentów z wszczepioną bezstentową, biologiczną zastawką aortalną wykonaną z osierdzia końskiego

Prospective assessment of circulatory sufficiency of the patients after 3F equine pericardial stentless bioprosthesis replacement

Klinika Chirurgii Serca Naczyń
 i Transplantologii Collegium Medicum
 Uniwersytetu Jagiellońskiego

Dodatkowe słowa kluczowe:

zastawki bezstentowe
 zastawka biologiczna
 zastawka aortalna
 niewydolność serca

Additional key words:

stentless valves
 biological valve
 aortic valve
 circulatory insufficiency

Wprowadzenie: W leczeniu ciężkiej wady zastawki aortalnej mają zastosowanie coraz bardziej zaawansowane technologicznie protezy. Do najnowszych należy bezstentowa zastawka biologiczna wykonana z osierdzia końskiego. **Cele:** Celem pracy była prospektywna ocena zmian w zakresie wydolności serca u pacjentów poddanych wymianie zastawki aortalnej z użyciem bezstentowej, biologicznej zastawki 3F (ATS-Medtronic, Inc, Minneapolis, USA) wykonanej z osierdzia końskiego. **Pacjenci i metody:** Do badania włączono 45 pacjentów (10 kobiet i 35 mężczyzn) w wieku od 23 do 78 lat, średnio 54 lat (\pm SD 12,7) zakwalifikowanych do zabiegu wymiany zastawki aortalnej. Pacjentów poddano obserwacji przez okres 1 roku od operacji wymiany zastawki aortalnej. Zabiegi wymiany zastawki wykonano w znieczuleniu ogólnym, ze sternotomii środkowej. Ocena wyników klinicznych zastosowanego leczenia została dokonana poprzez ocenę zmiany stanu wydolności serca w klasyfikacji New York Heart Association (NYHA). **Wyniki:** Przed planowaną operacją wymiany zastawki aortalnej trzech chorych było w klasie niewydolności serca II wg NYHA, 35 w klasie III i 7 w klasie IV. Żaden pacjent nie był operowany w klasie I NYHA. W okresie 3-6 miesięcy po operacji trzydziestu czterech pacjentów (79%) było w klasie I NYHA, dziewięciu (21%) w klasie II. W okresie 11-14 miesięcy po operacji trzydziestu trzech pacjentów (80,4%) było w klasie I, ośmiu (19,5%) w klasie II wg NYHA. Żaden pacjent w obserwacji nie spełniał kryteriów Klasy III i IV wg NYHA (różnice pomiędzy okresami obserwacji istotnie statystycznie $p < 0,001$). **Wnioski:** W rocznej obserwacji klinicznej po wszczepieniu badanej zastawki aortalnej stwierdzono poprawę stopnia wydolności serca w klasyfikacji NYHA.

Introduction: During years more and more advanced Technologies are used for treatment of severe aortic stenosis. One of them is equine pericardial stentless bioprosthesis. **Aim of the study:** the aim of the study was prospective assessment of circulatory sufficiency of the patients after 3F equine pericardial stentless bioprosthesis replacement (ATS-Medtronic, Inc, Minneapolis, USA). **Patients and methods:** Patients qualified to valve replacement were qualified to the study. The procedures were performed in general anesthesia and medial thoracotomy. The New York Heart Association (NYHA) scale was analyzed to estimate clinical results of the procedures. **Results:** 45 patients (10 women and 35 men) aged 23-78 (mean 54 (\pm SD 12.7) were included into the study. Patients were observed during one-year follow up (FU). At the baseline three pts had NYHA II stage, 35 - III and 7 - IV. There was no pts in NYHA I stage. After 3-6 months FU 34 pts were at NYHA I stage (79%) and 9 at NYHA II. After 11-14 FU 33 pts were at NYHA I (80.4%) and 8 NYHA II (19.5%). There was no pts at NYHA IV during 12 months FU (differences between observational periods statistically significant $p < 0.001$). **Conclusions:** During one-year FU after equine pericardial stentless bioprosthesis implantation the improvement of NYHA grade was observed.

Adres do korespondencji:
 Dr n. med. Krzysztof Bartuś
 Klinika Chirurgii Serca Naczyń
 i Transplantologii CMUJ
 Prądnicka 80, 31-202 Kraków
 Tel: 126143075
 Fax: 124233900
 e-mail: krzysztofbartus@gmail.com

Wprowadzenie

Liczba chorych, którzy są kwalifikowani do operacyjnego leczenia wad lewego ujścia tętniczego jest znaczna, a w ostatnich latach obserwuje się stopniowy ich wzrost [4,25]. Jest to najprawdopodobniej spowodowane znacznie lepszą rozpoznawalnością wad zastawkowych, poprzez większą dostępność do badania echokardiograficznego, oraz wydłużeniem się średniego czasu życia w społeczeństwie [5,14,24,26]. Szczególnym zainteresowaniem zarówno chirurgów jak i pacjentów cieszą się w ostatnich kilkunastu latach bioprotezy bezstentowe. Jest to spowodowane ich niekwestionowanymi zaletami oraz znaczącą poprawą trwałości, jaka dokonała się w ostatnich dziesięcioleciach.

Cele

Celem pracy była prospektywna ocena zmian w zakresie wydolności serca u pacjentów poddanych wymianie zastawki aortalnej z użyciem bezstentowej, biologicznej zastawki 3F (ATS - Medtronic, Inc, Minneapolis, USA) wykonanej z osierdzia końskiego.

Pacjenci i metody

Do badania zakwalifikowano pacjentów spełniających następujące kryteria: Pacjenci obu płci, wieku 18-90 lat, zakwalifikowani do operacji wymiany zastawki aortalnej, poinformowani o badaniu i wyrażający pisemną zgodę na przeprowadzenie badania. Na przeprowadzenie niniejszego badania uzyskano również zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego.

W celu wykluczenia wpływu innych czynników na wyniki niniejszego badania zastosowano następujące czynniki wykluczające pacjentów z badania. Zostali wykluczeni pacjenci wymagający wymiany więcej niż jednej zastawki podczas operacji, pacjenci z aktywnym zapaleniem wsierdza, pacjenci w ciężkim stanie ogólnym przed operacją (wynikającym z innej przyczyny niż zwężenie zastawki), chorzy dializowani i wszyscy pacjenci operowani w trybie pilnym. Dodatkowo z przyczyn etyczno-prawnych nie włączano do badania pacjentów w wieku poniżej 18 lat, lub niewyrażających zgody na przeprowadzenie badania.

Zastosowana w niniejszym badaniu bezstentowa biologiczna zastawka 3F wykonana jest z osierdzia końskiego. Zastawka składa się z trzech płatków wyciętych przy pomocy lasera i zszytych w ten sposób, aby nadany kształt odpowiadał tubularnemu. Przechowywana jest w roztworze glutałdehydu. Z jednej strony (napływowej) zastawka posiada poliesterowy pierścień, ułatwiający przyszywanie zastawki do pierścienia aortalnego pacjenta, z drugiej zaś (odpływowej) 3 poliesterowe podkładki w miejscach spoidel, które przyszyte do ściany aorty podtrzymują płatki zastawki we właściwej pozycji [8]. Badaną zastawkę przedstawia rycina 1.

Wszystkie operacje wykonano drogą sternotomii środkowej. Pacjenci byli operowani w hipotermii ogólnej 28 °C, z wykorzystaniem krążenia pozaustrojowego i z użyciem kardiopleginy krystalicznej, podawanej do opuszki aorty, lub bezpośrednio do ujść tętnic wieńcowych. We wszystkich przypadkach wykonano częściową, poprzeczną aortotomię (około 70% obwodu aorty). Ze względu na konieczność przyszywania spoidel zastawki do ściany aorty, aortotomię wykonywano znacznie wyżej niż w przypadku wszczepiania tradycyjnej zastawki aortalnej.

Część napływową wszystkich zastawek wszyci techniką jednego szwu ciągłego z użyciem szwu Prolene 4/0, co znacznie przyspieszyło proces wszczepiania zastawek w porównaniu do typowej techniki 20-25 szwów pojedynczych, wykorzystywanej w innych ośrodkach. Szew ciągły był we wszystkich przypadkach wykłuwany na zewnątrz ściany aorty i wiązany na podkładce teflonowej, celem uniknięcia uszkodzenia płatków przez ostre końcówki szwu.

W części odpływowej zastawek dokonano przyszywania wszystkich trzech spoidel zastawki do ściany aorty z użyciem trzech szwów na każde ze spoidel z wykorzystaniem podkładek teflonowych od zewnętrznej strony ściany aorty. Dla symetrycznej orientacji płatków i podkładek używano dostarczonego z zastawką uchwytu, który wskazywał chirurgowi właściwe miejsca przyszywania podkładek do ściany aorty.

Wszyscy zakwalifikowani do badania chorzy zostali poddani badaniu w okresie przedoperacyjnym, pooperacyjnym przed wypisem ze szpitala, oraz kontrolnym badaniem w odstępach czasowych, 3-6 miesięcy oraz 11-14 miesięcy od operacji.

Przed planowaną operacją, po 3-6 oraz 11-14 miesiącach oceniano stan wydolności serca za pomocą klasyfikacji New York Heart Association (NYHA). Klasyfikacja ta jest przyjęta przez ESC i AHA do oceny stopnia wydolności serca [4,25,26]. U wszystkich chorych wykonywano badania echokardiograficzne ze szczególnym uwzględnieniem gradientu przez zastawkowego na każdym etapie leczenia i kontroli chorych, co stanowi przedmiot osobnego opracowania [3].

Wyniki

Badaniem objęto 45 pacjentów, którym zostały wszczepione biologiczne, bezstentowe zastawki 3 F firmy ATS- Medtronic. W badanej grupie było 10 kobiet i 35 mężczyzn w wieku od 23 do 78 lat, średnio 54 lat (\pm SD 12,7). Pacjentów poddano obserwacji przez okres 1 roku od operacji wymiany zastawki aortalnej.

U wszystkich poddanych obserwacji w niniejszym badaniu pacjentów stwierdzono przed planowaną operacją szereg chorób współistniejących - tabela I.

Trzech chorych było w klasie niewydolności serca II wg NYHA, 35 w klasie III i 7 w klasie IV. Żaden pacjent nie był operowany w klasie I NYHA. Wzrost pacjentów wynosił od 153 cm do 188 cm, średnio 170,4 cm (\pm SD = 8,3), a waga od 57 kg do 115 kg, średnio 76,9 kg (\pm SD = 11,9).

Zastawkę dwupłatkową w lewym ujściu tętniczym stwierdzono u 2 chorych (4,4%) chorobę reumatyczną u 3 pacjentów (6,6%) a zmiany degeneracyjne u 40 chorych (88,8%). U dwóch pacjentów, u których podstawową etiologią była wrodzona zastawka dwupłatkowa współistniał proces reumatyczny. Nie odnotowano innych przyczyn powstania wady w badanej grupie chorych.

Z pośród 45 pacjentów poddanych operacji wszczepienia zastawki 3F, trzech otrzymało zastawkę rozmiaru 23 mm, sześciu 25 mm, trzynastu 27 mm oraz dwudziestu trzech 29 mm.

Tylko jeden pacjent wymagał równoczesnego wykonania pomostowania aortalno-wieńcowego. Nie wykonano operacji towarzyszącej u żadnego z pozostałych 44 chorych.

Przed planowaną operacją wymiany zastawki aortalnej trzech chorych było w klasie niewydolności serca II wg NYHA, 35 w klasie III i 7 w klasie IV. Żaden pacjent nie był operowany w klasie I NYHA.

W kontroli pooperacyjnej poprawę stanu ogólnego oceniano w skali niewydolności serca NYHA odnotowano u wszystkich pacjentów.

W okresie 3-6 miesięcy po operacji trzydziestu czterech pacjentów (79%) było w klasie I NYHA, dziewięciu (21%) w klasie II, żaden pacjent nie spełniał kryteriów Klasy III i IV wg NYHA.

Tabela I

Choroby współistniejące w badanej grupie pacjentów.

Concomitant diseases in enrolled patients

Schorzenie / choroba	Liczba
Dusznicza bolesna	3
Choroba wieńcowa	5
Nadciśnienie	30
Nadciśnienie Płucne	3
CHF	1
Zawał przeżyty	2
Hepatitis A	1
Hepatitis B	1
Ca Basocell. (przeszł)	1
Ca Recti (przeszł)	1
Kamica pęcherzyk.	1
Zapalenie płuc	1
Dyskopatia	1
Niewydolność nerek	1
Collitis ulcerosa	1
Anemia	1
Choroba wrzodowa	1
Przeżyta gruźlica	1
COPD	6
Hypotyreoza	1
Cukrzyca	5
Hyperlipidemia	3
TIA	2
Palacz Papierosów	12
Migotanie Przeds.	1
Astma	1

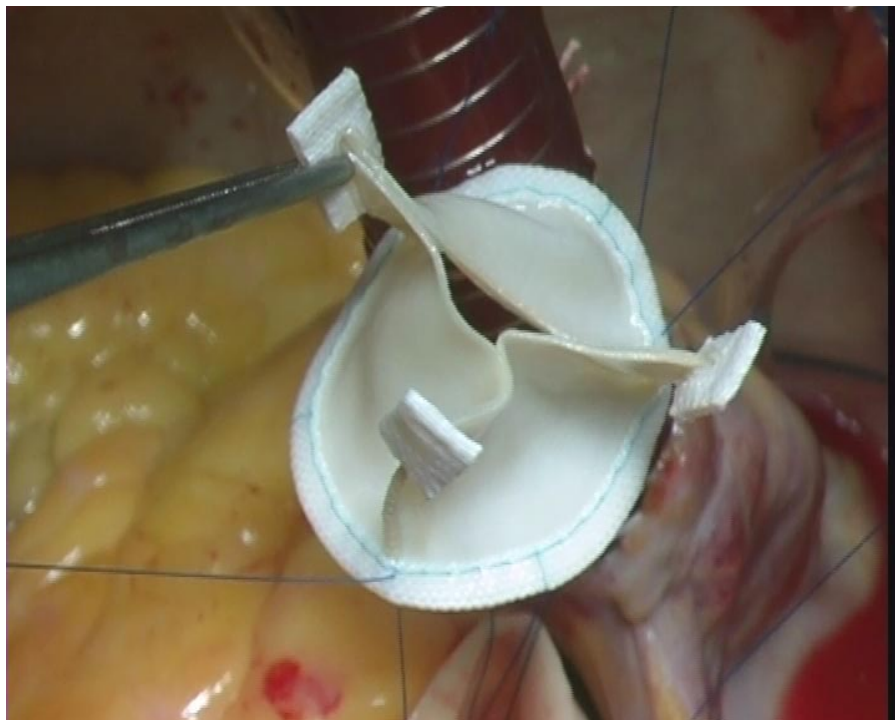
W okresie 11-14 miesięcy po operacji trzydziestu trzech pacjentów (80,4%) było w klasie I, ośmiu (19,5%) w klasie II wg NYHA. Żaden pacjent nie spełniał kryteriów Klasy III i IV wg NYHA.

W celu oceny istotności statystycznej zmian w klasie NYHA w przebiegu pooperacyjnym w porównaniu do stanu przed operacyjnym wykonano test Kruskala-Wallisa (ANOVA Kruskala-Wallisa). Uzyskany wynik w jednoznaczny sposób pokazuje istnienie istotnych statystycznie różnic w klasach NYHA pomiędzy trzema terminami badań. $H(2, N= 125) = 100,2280 p = 0,000$.

Badanie echokardiograficzne z pomiarem przezastawkowego gradientu średniego i maksymalnego w badaniach kontrolnych po zabiegu i obserwacji odległej wykazało brak statystycznie istotnych zmian w rocznej obserwacji pooperacyjnej w porównaniu do wartości bezpośrednio po zabiegu [3].

Dyskusja

Wciąż poszukiwane są nowe materiały mogące zastąpić własną tkankę pacjenta, a ich różnorodność i sposoby ich wykorzystania dowodzą, że nie udało się znaleźć idealnego materiału do ich budowy [15, 18,19,21].



Rycina 1
Śródoperacyjne zdjęcie bezstentowej, biologicznej zastawki 3F ATS- Medtronic.
Intraoperative picture of the stentless, biological 3F ATS- Medtronic valve.

Niniejsze badanie jest próbą oceny klinicznej zastosowania bezstentowej, biologicznej zastawki wykonanej z osierdzia końskiego w leczeniu nabytych wad lewego ujścia tętniczego u pacjentów poddanych operacji wymiany zastawki aortalnej. Jest też próbą odpowiedzi na pytanie, czy zastosowanie nowego, lepszego - od dostępnych obecnie - w badaniach *in vitro*, materiału do budowy zastawek biologicznych, będzie skutkowało poprawą stanu ogólnego chorych, która będzie porównywalna do uzyskiwanych w innych dostępnych obecnie zastawkach bezstentowych [13], oraz badanych zastawek wszczepianych również w innych ośrodkach w Europie [9,10,16].

Ilość stwierdzonych schorzeń towarzyszących u badanych chorych nie odbiegała znacząco od liczby chorób obserwowanych w populacji pacjentów z aortalną wadą serca [4,24,25].

Stan ogólny pacjentów w skali NYHA z wszczepioną bioprotezą 3F uległ znaczącej poprawie u wszystkich pacjentów. Jest to spowodowane przede wszystkim zlikwidowaniem przeszkody w postaci zwapniałej zastawki serca. Zmiana średniego i maksymalnego gradientu przez badaną zastawkę po zabiegu były znaczne. Średni gradient wyniósł 8,6 mmHg a maksymalny 16,1 mmHg przy wypisie ze szpitala, a w dalszym przebiegu rocznej obserwacji nie notowano ich znaczących zmian, co jest tematem odrębnego opracowania [3]. Wielkości średniej efektywnej powierzchni ujścia badanej zastawki wynosiła w 30 dni od operacji aż 2,6 cm² i nie uległa ona statystycznie istotnym zmianom w przebiegu pooperacyjnym [2].

Na uzyskanie dobrych wyników klinicznych i hemodynamicznych wpływ może mieć również szereg cech związanych bezpośrednio z zastosowaną w badaniu biopro-

tezą. Pierwszą jest rodzaj materiału, z jakiego jest wykonana zastawka. Osierdzie końskie w niektórych opracowaniach jest określane jako nieco mocniejsze i cieńsze od innych rodzajów osierdzia zwierzęcego [8]. Materiał ten został również później wykorzystany w zastawce Cribier-Edwards, pierwszej na świecie zastawce wszczepianej drogą przezskórną [11,23].

Jak pokazują liczne badania wpływ zastosowanego materiału a w szczególności metody jego obróbki, sterylizacji, przechowywania i prezerwacji z użyciem metod dekalcyfikacji, mają decydujący wpływ na wyniki wczesne oraz obserwowane w dalszej obserwacji klinicznej, szczególnie odległej [1,12,17,20,22].

Zastawka dostępna jest jedynie u jednego producenta (ATS-Medtronic, USA) z powodu zastrzeżonej patentami technologii obróbki osierdzia końskiego.

Obecnie dużo łatwiejszym w obróbce i lepiej poznanym materiałem jest osierdzie wole, które jest z powodzeniem wykorzystywane do produkcji bioprotez takich jak np. Edwards Perimount Magna [19,21,22].

Osierdzie wole jest nieco grubsze i mniej wytrzymałe od osierdzia końskiego, jednak z uwagi na dostępność, oraz ilość badań klinicznych, wszczepianie zastawek wykonanych z tego materiału jest obecnie uznane za standard postępowania (ESC, AHA). Uważa się powszechnie, że zastawki wykonane z osierdzia wolego spełniają swoją rolę wystarczająco dobrze, a ilość powikłań i ich trwałość pozostają na akceptowalnym dla pacjenta i chirurga poziomie [1,6,7,13].

Uzyskane wyniki wczesne pozwalają przypuszczać, że w przyszłości poddane w tym badaniu zastawki mogą być potencjalnie bardziej trwałe od stosowanych obecnie. Użycie nowoczesnego materiału, tubularna budowa zastawki i związane z tym

korzystne parametry hemodynamiczne, pozwalają mieć nadzieję, że nasi pacjenci będą mieli potencjalnie długi okres prawidłowego funkcjonowania użytej bioprotezy i wysoki komfort życia związany brakiem konieczności stosowania leków przeciwwrzepialnych i częstej kontroli.

Wnioski

1. W pooperacyjnej obserwacji klinicznej stwierdzono poprawę stopnia wydolności serca w klasyfikacji NYHA.

2. W rocznej pooperacyjnej obserwacji klinicznej żaden pacjent nie spełniał kryteriów klasy III i IV wg NYHA.

3. Uzyskane w tym badaniu wczesne wyniki kliniczne są obiecujące, jednak niezbędna jest dalsza wieloletnia obserwacja.

Piśmiennictwo

1. Abolhoda A., Yu S., Oyarzun J.R., et al.: Calcification of bovine pericardium: glutaraldehyde versus No-React biomodification. *Ann. Thorac. Surg.* 1996, 62, 169.
2. Bartus K., Sadowski J., Myc J. et al.: Ocena efektywnej powierzchni ujścia i jej zmian w rocznej obserwacji u pacjentów z bezstentową, biologiczną zastawką 3F (ATS-Medtronic, Minneapolis) wykonaną z osierdzia końskiego. *Kardiochir. Torakochir. Pol.* 2011, 8, 332.
3. Bartus K., Sadowski J., Myc J. et al.: Ocena gradientu przezastawkowego bezstentowej, biologicznej zastawki 3F wykonanej z osierdzia końskiego - obserwacja roczna. *Kardiochir. Torakochir. Pol.* 2011, 8, 328.
4. Bonow R.O., Carabello B.A., Chatterjee K. et al.: 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008, 52, 142.
5. Carabello B.A., Paulus W.J.: Aortic stenosis. *Lancet.* 2009, 14, 956.
6. Chambers J.B., Rajani R., Parkin D. et al.: Bovine pericardial versus porcine stented replacement aortic valves: early results of a randomized comparison of the Perimount and the Mosaic valves. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2008, 136, 1142.
7. Chambers J.B., Rimington H.M., Ronak H.F. et al.: Randomized comparison in 160 patients replacement aortic valve: Early clinical and hemodynamic The subcoronary Toronto stentless versus supraannular Perimount. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2006, 131, 878.
8. Cox J.L., Ad N., Myers K. et al.: Tubular heart valves: a new tissue prosthesis design - preclinical evaluation of the 3F aortic bioprosthesis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2005, 130, 520.
9. Doss M., Martens S., Wood J.P., et al.: Aortic leaflet replacement with the new 3F stentless aortic bioprosthesis. *Ann. Thorac. Surg.* 2005, 79, 682.
10. Eckstein F.S., Tevæarai H., Keller D. et al.: Early clinical experience with a new tubular equine pericardial stentless aortic valve. *Heart Surg. Forum.* 2004, 7, 498.
11. Garay F., Webb J., Hijazi Z.M.: Percutaneous replacement of pulmonary valve using the Edwards-Cribier percutaneous heart valve: first report in a human patient. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2006, 67, 659.
12. Gott J.P., Pan-Chih, Dorsey L.M. et al.: Calcification of porcine valves: a successful new method of antimicrobialization. *Ann. Thorac. Surg.* 1992, 53, 207.
13. Grubitzsch H., Linneweber J., Kossagk C. et al.: Aortic valve replacement with new-generation stentless pericardial valves: short-term clinical and hemodynamic results. *J. Heart Valve Dis.* 2005, 14, 623.
14. Iung B.: Epidemiology of valvular heart diseases in the adult. *Rev. Prat.* 2009, 59, 173.
15. Kuehnel R.U., Pohl A., Puchner R., et al.: Opening and closure characteristics of different types of stented biological valves. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2006, 54, 85.

16. Linneweber J., Kossagk C., Rogge M.L. et al.: Clinical experience with the 3F stentless aortic bioprosthesis: one-year follow up. *J. Heart Valve Dis.* 2006, 15, 545.
17. Lis G.J., Rokita E., Podolec P., et al.: Mineralization and organic phase modifications as contributory factors of accelerated degeneration in homograft aortic valves. *J. Heart Valve Dis.* 2003, 12, 741.
18. Nugent H.M., Edelman E.R.: Tissue engineering therapy for cardiovascular disease. *Circ. Res.* 2003, 92, 1068.
19. Oswal D., Korossis S., Mirsadraee S. et al.: Biomechanical characterization of decellularized and cross-linked bovine pericardium. *J. Heart Valve Dis.* 2007, 16, 165.
20. Podolec P., Drwila R., Goncerz G. et al.: Fresh-wet storage accelerates aortic homograft calcification. *Cell Tissue Bank.* 2008, 9, 37.
21. Pollok J.M., Vacanti J.P.: Tissue engineering. *Semin. Pediatr. Surg.* 1996, 5, 191.
22. Walther T., Falk V., Autschbach R. et al.: Comparison of different anticalcification treatments for stentless bioprostheses. *Ann. Thorac. Surg.* 1998, 66, 249.
23. Walther T., Falk V., Borger M.A. et al.: Minimally invasive transapical beating heart aortic valve implantation—proof of concept. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2007, 31, 9.
24. Wendt D., Osswald B.R., Kayser K. et al.: Society of Thoracic Surgeons score is superior to the EuroSCORE determining mortality in high risk patients undergoing isolated aortic valve replacement. *Ann. Thorac. Surg.* 2009, 88, 468.
25. Vahanian A., Baumgartner H., Bax J. et al.: Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2007, 2, 230.
26. Vahanian A., Baumgartner H., Bax J. et al.: Wytuczne dotyczące postępowania w zastawkowych wadach serca. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) ds. postępowania w zastawkowych wadach serca. *Kardiol. Pol.* 2007, 5, 517.