

## ENDOBRONŞİAL AKCİĞER TÜMÖRLERİNİN TANISINDA ENDOBRANŞİAL İĞNE ASPIRASYONU ve FORSEPS BİYOPSİNİN ETKİNLİĞİ

Ufuk YILMAZ\*

Gülay UTKANER\*

Enver YALNIZ\*

Zekiye Aydoğdu DİNÇ\*

Nur YÜCEL\*

Ünver KAMALI\*

### ÖZET

Endobronşial tümörlerin üzeri beyazımsı veya grimsi bir materyal ile örtülü olabilir ve bu olgularda FB sadece nekrozu gösterebilir ya da materyal yeterli olmayabilir. Ayrıca, pembe renkli ya da damardan zengin endobronşial tümörlerde, forseps biyopsi (FB) ciddi kanamalara neden olabilir. Bu çalışmanın amacı, fiberoptik bronkoskop ile tetkik edilen bu tip endobronşial akciğer tümörlerinin tanısında, FB ve EBNA tanı verimliliğini karşılaştırmaktır. Bu çalışma prospektif olarak İzmir Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Hastanesinde yapıldı ve çalışmaya hastanede yatan 82 erkek hasta dahil edildi.. Uygunluk kriterleri: 1- Yüksek kanama riskli, görülebilir endobronşial tümörlü hastalar (grup 1= 39 hasta ) 2-Üzeri beyazımsı veya grimsi materyal ile örtülü, görülebilir endobronşial tümörlü olgular (grup 2 = 43 hasta).

Grup 1'de EBNA ve FB'nin tanı verimlilikleri sırasıyla %85 ve %79 olarak bulundu ( $p>0.05$ ). Grup 2'de EBNA ve FB'nin tanı verimlilikleri sırasıyla %83 ve %68'di ( $p>0.05$ ). Grup 1 'de iki tanı yöntemi arasında ciddi kanama komplikasyonu yönünden fark vardı ( EBNA %0 , FB %15.8) ( $p< 0.05$ ).

Sonuç olarak , yüksek kanama riskine sahip endobronşial tümörlerde EBNA ve FB aynı tanı

verimliliğine sahiptir ancak EBNA FB'den daha az ciddi kanamaya neden olur. Bu nedenle, EBNA FB'ye tercih edilebilir. Üzeri beyazımsı veya grimsi materyal ile örtülü endobronşial tümörlerde, EBNA FB'den daha yüksek tanı verimliliğine sahiptir ancak bu istatistikler olaramanlı değildir. EBNA ve FB 'nin kombinasyonu bronkoskopinin tekrar edilmesini önleyebilir.

**Anahtar kelimeler:** Endobronşial tümör, tanı, komplikasyon, iğne aspirasyonu

**Kısaltmalar:** EBNA: Endobronşial iğne aspirasyonu , FB : Forseps biyopsi, TBNA : Transbronşial iğne aspirasyonu, BA: Bronş aspirasyonu

### SUMMARY

#### THE EFFICACY OF ENDOBRONCHIAL NEEDLE ASPIRATION AND FORCEPS BIOPSY IN THE DIAGNOSIS OF ENDOBRONCHIAL LUNG TUMORS

Endobronchial tumors may be covered with whitish or greyish material and FB may reveal only necrotic slough or material may not be enough. Besides , FB can cause significant bleeding from endobronchial tumors which are rich in vascular bed and pink in colour. The aim of this study is to compare the diagnostic yield of FB and EBNA in those types of endobronchial lung tumors examined by fiberoptic bronchoscopy. This study prospectively carried out in Izmir Chest Disease and Surgery Training Hospital , and 82 male in-patients were included in the study. Eligibility criterias were: 1) Patients with visible endobronchial tumor with high risk of bleeding (group 1 = 39 patients) 2) Patients with visible endobronchial tumor covered with whitish or greyish material (group 2 = 43 patients)

In group 1 , diagnostic yields of EBNA and FB were found to be 85% and 79% ,respectively ( $p> 0.05$ ) . In group 2 , diagnostic yields of EBNA and FB were 83% and 68% , respectively ( $p>0.05$ ). There was difference between two diagnostic methods on the significant bleeding complication in group 1 (EBNA 0% versus FB 15.8%) ( $p< 0.05$ ).

In conclusion, in endobronchial tumors which has high risk in bleeding , EBNA and FB has equal diagnostic yield but EBNA causes less bleeding than FB. That's why , EBNA can prefer to FB . In endobronchial tumors which was covered with whitish or greyish material, EBNA has higher diagnostic yield than FB but it is not statistically significant. The combination of EBNA and FB can prevent to repeat of the bronchoscopy.

**Key words:** Endobronchial tumor, diagnosis, complication , needle-aspiration.

\*İzmir Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Hastanesi

#### Yazışma Adresi:

Dr.Ufuk Yılmaz 1399 sokak no 15/11 Alsancak / İZMİR  
Tel: 232-463 85 52, 433 33 33/241, Fax: 232-4640755

Bu çalışma , 10'uncu Dünya Bronkoloji Kongresinde sunulmuştur. 14-17 Haziran , 1998 Budapeşte

## GİRİŞ

TBİA, konvansiyonel FB veya fırça ile tanısal materyal alınamayan mukozal yüzeyin altındaki ya da trakeabronşial ağaca dıştan bası oluşturan lezyonlarda kullanılır (1). Submukoza lezyonlar, akciğer nodül veya kitleleri ile mediastinal-hiler evreleme TBİA' nun akciğer kanserindeki diğer endikasyonlarıdır(2-6). Endobronşial akciğer kanserlerinin tanısında, TBİA ile yapılan EBİA önemi tam belli değildir. Endobronşial akciğer kanserlerinin tanısında genellikle forseps biyopsi tercih edilir(7). Endobronşial kitleden iğne aspirasyonu ile tanı koyma genellikle kanamaya eğilimi olan lezyonlarda düşünülür(7,8). Ancak, endobronşial lezyonların beyazımsı-grimsi bir materyal ile örtülü olduğu durumlarda FB sadece nekrozu gösterebilir. Bu çalışmanın amacı, üzeri beyazımsı - grimsi materyal ile örtülü veya kanamaya eğimli lezyonlarda EBİA ve FB' nin tanısal verimliliğini karşılaştırmaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

1/1996 ve 4/1998 tarihleri arasında, çalışmaya dahil edilme kriterlerine sahip olan İzmir Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Hastanesinde yataracak tıpkı edilen 82 erkek hasta çalışmaya alındı. Olguların ortalama yaşı 54 yıl ( 36-74) idi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri: 1-Kanamaya eğimli, karnabahar şeklinde ya da infiltratif endobronşial tümöral lezyona sahip olanlar (grup 1) . 2- Üzeri beyazımsı - grimsi materyal ile örtülü karnabahar şeklinde ya da infiltratif endobronşial tümöral lezyona sahip olanlar (grup 2) . Trakeabronşial ağaca sadece dıştan bası yapan ekstrabronşial tümörler ve sadece submukoza/peribronşial tutulumu olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Son 15 gün içinde, günde 100 cm<sup>3</sup> (yarım su bardağı)' den fazla hemoptizi ve/veya fiberoptik bronkoskopı sırasında frijil, damarlanması artmış, pembemsi renkte yüzeye sahip endobronşial tümör saptanması kanamaya eğilim olarak tanımlanmıştır. Her hastada, düz akciğer grafisi, bilgisayarlı toraks tomografisi, tam kan sayımı, pihtilaşma testleri (kanama zamanı, pihtilaşma zamanı, protrombin zamanı), kan biyokimya analizleri bronkoskopiden önce yapıldı. Hastalara bronkoskopiden 20 dakika önce intramusküler 0.5 mg atropin sülfat ve intravenöz 2.5 - 5 mg midazolam veya intramusküler 10 mg diazepam uygulandı. Fiberoptik bronkoskopı, yatar pozisyonda oral yoldan uygulandı. Farinks, larinks ve trakeabronşial ağac analjezisi %2 lik lidokain solüsyonu ile sağlandı. EBİA için 21-gauge, 13 mm uzunluğunda transbronşial sitoloji iğnesi, FB için standart forseps kullanıldı. Aynı bronkoskopı seansında

EBİA ile 2 kez örnek alındıktan sonra forseps biopsi ile 3 örnek alındı. İkinci grupta, FB ile örnek alınmadan önce tümör üzerindeki beyazımsı-grimsi materyal forseps ve bronşial yıkama ile temizlendi. EBİA daha önce TBİA için tanımlanan teknik ile yapıldı(1). Ancak, iğne direk olarak tümörün içine saplandı. Hastalar, komplikasyon yönünden hastanede takip edildi. Her tanısal işlemden sonra, kanama komplikasyonu aşağıdaki şekilde değerlendirildi.

**Sızıntı:** İşlem noktasında olan kanama.

**Minimal kanama :** Endobronşial tümörün üst yüzeyini örten bir kaç aspirasyon ile kontrol altına alınabilen kanama.

**Orta kanama:** Birkaç aspirasyon ile kontrol edilemeyen, topikal adrenalın uygulaması gerektiren, bronkoskop tamamlanmadan sonlanan kanama.

**Ciddi kanama:** Topikal adrenalın uygulamasına rağmen bronkoskopiden sonra devam eden kanama. Hastalar, olası komplikasyonların izlenebilmesi için bronkoskopiden sonra en az 48 saat izlendi. Alınan sonuçların istatistiksel değerlendirmesi, bilgisayar ortamında SPSS programı ile yapılan ki-kare testi ile yapıldı. p<0.05 istatistik olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

82 hastaya toplam 86 fiberoptik bronkoskopı uygulandı. 82 hastanın 4'ünde klinik bulgular ile bronkoskopı sonuçları arasındaki uyumsuzluk nedeniyle bronkoskop tekrarlandı. Bu 4 olguda ikinci grupta idi. Grup 1'de, sağ ana bronşu tam olarak tikyanan kiraz kırmızısı renkte endobronşial tümörü olan bir hastada, FB sonrası karşı akciğere geçebilecek önemli miktarda kanamanın oluşturabileceği solunum yetmezliğinden kaçınılmak için sadece EBİA ve BA yapıldı. Grup 1'de, tanı verimliliği yönünden EBİA ve FB arasında istatistik olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo I).

**Tablo I:** Birinci grupta EBİA ve FB 'nin tanısal verimliliği

Biopsi tipi	Tanısal verimlilik
EBİA	33/39(%85)
FB	30/38(%79)
FB+EBİA	37/38(%97.4)*
EBİA (tek başına tanısal)	3/39(%7.8)
FB (tek başına tanısal)	3/38(%7,9)

\*p<0.05 (FB ile karşılaştırıldığında)

FB:Forseps biyopsi , EBİA:Endobronşial iğne aspirasyonu.

Ancak, EBİA ve FB kombinasyonunun tanı verimliliği sadece FB 'den daha yükseltti (p<0.05). Hücre tipini

belirleme oranında EBIA ve FB arasında fark bulunmadı (Tablo II). EBIA ve FB ile tanı konulamayan bir olguda, transtorasik kesici iğne biyopsisi ile skuamöz hücreli karsinom tanısı kondu.

**Tablo II:** Birinci grupda akciğer kanserinin hücre tipini belirlemeye EBIA ve FB 'nin karşılaştırılması

<b>Biyopsi</b>	<b>Hücre tipi</b>	<b>Hasta sayısı</b>	
		<b>Tip(+)</b>	<b>Tip(-)</b>
EBIA	Skuamöz	14	
	Küçük hücreli dışı	3	
	Adeno	3	
	Küçük hücreli	10	
	Karsinoid	1	
		2	
	Toplam	31(%79)	2
FB	Skuamöz	15	
	Küçük hücreli dışı	3	
	Adeno	3	
	Küçük hücreli	9	
		0	
	Toplam	30(%79)	0

p>0.05 ( EBIA ve FB karşılaştırmasında)  
FB:Forseps biyopsi , EBIA:Endobronşial iğne aspirasyonu

Grup 2 'de , tanı ve hücre tipini belirleme yönünden EBIA ve FB arasında istatistik olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo II ve IV). FB veya BA ile tanı konulamayan 8 olgunun üçünde FB materyali yetersizdi, beşinde ise sadece nekroz saptandı. Grup 2'de , EBIA ve FB kombinasyonu sadece FB'den daha yüksek tanı verimliliği sağladı (p< 0.05). İki olguda , akciğer kanseri tanısı sadece EBIA ile kondu.

Bronşial aspirasyon ile, birinci grupta 40 hastanın 10(%25)' unda , ikinci grupta 47 hastanın 15(%36)'inde tanı konuldu. Sadece ,bronşial aspirasyonun sitolojik tetkiki ile tanı konan olgu olmadı.

Grup 1 'de EBIA , ciddi kanamaya neden olmaz iken FB ile 6 olguda (%15.8) ciddi kanama oldu (p< 0.05). FB, 12 olguda minimal kanamaya , 20 olguda orta kanamaya neden oldu. EBIA ise 8 olguda sızıntı , 25 olguda minimal kanamaya , 5 olguda orta kanamaya neden oldu. Grup 2 de , EBIA ve FB de ciddi kanamaya rastlanmadı.

**Tablo III:** İkinci grupda EBIA ve FB 'nin tanısal verimliliği

<b>Biyopsi tipi</b>	<b>Tanısal verimlilik</b>
EBIA	39/47(%83)
FB	32/47(%68)
EBIA+FB	43/47(%91)*
EBIA (tek başına tanısal)	8/47(%17)
FB (tek başına tanısal)	3/47(%6.3)

\*p<0.05 (FB ile karşılaştırıldığında)

FB:Forseps biyopsi , EBIA:Endobronşial iğne aspirasyonu

**Tablo IV:** İkinci grupta akciğer kanserinin hücre tipini belirlemeye EBIA ve FB 'nin karşılaştırması

<b>Biyopsi</b>	<b>Hücre tipi</b>	<b>Hasta sayısı</b>	
		<b>Tip(+)</b>	<b>Tip(-)</b>
EBIA	Skuamöz	13	
	Küçük hücreli dışı	13	
	Adeno	4	
	Küçük hücreli	8	
		1	
	Toplam	38(%95)	1
FB	Skuamöz	15	
	Küçük hücreli dışı	6	
	Adeno	2	
	Küçük hücreli	8	
		1	
	Toplam	30(%79)	1

p>0.05 ( EBIA ve FB karşılaştırmasında)  
FB:Forseps biyopsi , EBIA:Endobronşial iğne aspirasyonu

## TARTIŞMA

Akciğer kanserinde, olguların %70'inden fazlasında endobronşial tümör bronkoskopide saptanabilir. Bronkoskopı sırasında tanı amacıyla alınan çeşitli biyopsi örneklerinin tanısal verimliliği yapılan biyopsi tipine ve sayısına olduğu kadar bronkoskopistin deneyiminde bağlıdır(9). Görülebilir tümöral lezyondan alınan 3-5 adet forseps biyopsi örneği ile %90 'ları geçen tanısal verimliliğe ve doğruluğa ulaşılabilir(10,11). Üzeri beyazimsi-grimsi materyal ile örtülü olan endobronşial tümörlerde , alınan forseps biyopsi örnekleri sadece nekrozdan ibaret olabilir. Bu tür olgularda , biyopsi işleminden önce forseps ve yıkama ile bu örtü temizlenmeye çalışılır.

Altıda yatan çeşitli hastalıklar ( üremi , mitral kapak hastalığı veya hipertansiyon nedeniyle konjestif kalp yetmezliği, kronik obstruktif akciğer hastalığı nedeniyle kor pulmonale ve pulmoner hipertansiyon, diffüz intersitisiyel fibrozis , yaygın tüberküloz sekeli gibi ) kanamaya eğilimi arttırabilir. Bu tür olgularda , önemli miktarlarda kanamanın karşı akciğere aspirasyonu sonucunda oluşabilecek solunum yetmezliği riskinden korunmak için daha invaziv olan FB' den kaçınmak gerekebilir. Bu durum, özellikle ana bronşun birini tam olarak tıkayan , kanamaya eğilimli tümöre sahip olgularda daha da önem kazanır (12).

1981 yılında , Buirski ve arkadaşları , 60 santral endobronşial tümörlü olguda FB ve EBİA 'nunun tanı verimliliğini araştırdılar. FB 'nin tanı verimliliğini %67, iğne aspirasyonun ise %80 olarak bildirdiler ( $p>0.05$ ). Lundgren ve arkadaşları (14) ise 60 görülebilir endobronşial tümörde tanı verimliliğini FB için %85 , EBİA için %65 olarak buldular.

Ülkemizde bu konuda yapılan üç ayrı çalışmada (12,15,16), EBİA'nunun tanı verimliliğinin daha yüksek olduğu ancak FB ile arasındaki bu farkın istatistikî olarak anlamsız olduğu bildirildi. Çirkirköçioğlu ve arkadaşları(15) , FB ile %91 bronkoskopik ince iğne aspirasyonu(BİA) ile %94 tanı oranı , Çeliker ve arkadaşları (16) ise 54 olguda endobronşial biyopsi ile %87 , BİA ile %72.2 tanı oranı buldular.

Pearse ve Wang (17) , 18- gauge iğne kullanarak endobronşial iğne aspirasyonunun verimliliğini araştırdılar. FB ile karşılaşındıklarında , bunun daha az kanama ve histolojik ezirome artefaktına neden olduğunu buldular. Ayrıca , EBİA ile FB 'nin aynı tanısal verimliliğe sahip olduğunu ve EBİA'nunun görülebilir endobronşial tümörlerde alternatif bir yöntem olabileceği bildirdiler.

EBİA'nunun kullanımı sadece frajil ve kolayca kanayabilen endobronşial tümörlerle sınırlı değildir. Jones ve arkadaşları (18) , tıkalıcı endobronşial tümörü olan ve FB ile ezirome artefaktı (4 olgu) ve teknik hata(1 olgu) nedeniyle tanı koyamadıkları , 5 küçük hücreli akciğer kanserli olguda EBİA ile tanıya ulaşabildiler. Sonuç olarak , endobronşial küçük hücreli akciğer kanseri tanısında EBİA' nunun yardımcı bir rolünün olabileceği karar verdiler.

Bizim çalışmamızda, kanamaya eğilimli endobronşial tümörü olan olgularda EBİA ve FB aynı tanısal verimlilik (%85 ve %79 , sırasıyla ) ve hücre tipi belirleme oranına (%79 ve %79) sahipti. EBİA ve FB kombine edildiğinde ise tanı verimliliği %97.4 'e ulaştı. Ancak, tanı verimliliğindeki bu artış ciddi kanama riskinde artış ile birliktedir. Üzeri beyazımsı-grimsi materyal ile örtülü endobronşial tümörü olan olgularda , tanısal verimlilik

(%83 ve %68) ve hücre tipini belirleme oranı (%95 ve %77.5) yönünden EBİA 'nun FB'ye üstünlüğü vardır. EBİA ve FB birlikte kullanıldığında elde edilen tanısal verimlilik (%91) Buirski ve arkadaşlarının(13) sonuçları ile uyumluydu.

Bazı araştırmacılar (7,11,14) tarafından endobronşial akciğer kanserlerinde bronş aspirasyonunun tanısal değerinin düşük olduğu belirtilirken son zamanlarda bronş aspirasyonu sitolojik incelemesinin tanısal doğruluğunun %80'leri aştığı yönünde görüşlerde vardır (19). Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre , EBİA ve FB birlikte kullanıldığında bronş aspirasyonunun tanı ve hücre tipi belirlemesinde ilave bir katkısı yoktur. Kanama riski taşıyan olgularda EBİA , FB 'den daha az oranda ciddi kanamaya neden olmuştur. Bu fark istatistikî olarak anlamlıydı. Karsinoid tümör olarak tanı alan ve ana bronşu tam olarak tıkayan olgumuzda, EBİA ile ciddi kanamaya neden olmaksızın tanı konulabildi. Üzeri beyazımsı-grimsi materyal ile örtülü endobronşial tümörü olan olgularımızın 5 'inde FB örneğinin patolojik incelemesi örneğin sadece nekrotik materyalden ibaret olduğunu gösterdi. Bu tür olgularda , FB ile EBİA'nun birlikte kullanılması bronkoskopinin tekrar edilmesini önleyecektir.

Sonuç olarak , kanama riski taşıyan endobronşial tümörlerde EBİA , tanısal verimlilik ve hücre tipini belirlemeye FB ile aynı değere sahip iken daha az ciddi kanamaya neden olmaktadır. Bu nedenle , EBİA forseps biyopsiye tercih edilebilir. Üzeri beyazımsı-grimsi materyal ile örtülü endobronşial tümörlerde , EBİA ve FB kombinasyonu tanısal verimliliği artırır ve tekrarlanan bronkoskopi gereksinimlerini azaltabilir.

## KAYNAKLAR

- 1- Wang KP. How I do it .Transbronchial needle aspiration. Journal of Bronchology 1994;1:63-68
- 2- Wang KP, Brower R, Haponik EF, Siegelman S. Flexible transbronchial needle aspiration for staging of bronchogenic carcinoma. Chest 1983 ; 84 : 571-576
- 3- Shure D, Fedullo PF. Transbronchial needle aspiration in the diagnosis of submucosal and peribronchial bronchogenic carcinoma. Chest 1985; 88 : 49-51
- 4- Shure D, Fedullo PF. Transbronchial needle aspiration of peripheral masses. Am Rev Respir Dis 1983 ;128 : 1090-1092
- 5- Wang KP , Haponik EF , Britt EJ, Khouri N, Erozan Y . Transbronchial needle aspiration of

- peripheral pulmonary nodules. Chest 1984 ; 86 :819-823
- 6- Wang KP .Staging of bronchogenic carcinoma by bronchoscopy. Chest 1994 ; 106 : 588-593
- 7- Shure D , Astavita RW. Bronchogenic carcinoma presenting as an endobronchial mass: optimal number of biopsy specimens for diagnosis . Chest 1985 ;83 :865-867
- 8- Givens CD , Marini JJ . Transbronchial needle aspiration of a bronchial carcinoid tumor . Chest 1985 ;88 :152-153
- 9- Gellert AR, Rudd RM, Sinha G, Geddes DM. Fibreoptic bronchoscopy:effect of experience of operator on diagnostic yield of bronchial biopsy in bronchial carcinoma. Br J Dis Chest 1982; 76: 397-399
- 10- Gellert AR, Rudd RM, Sinha G, Geddes DM. Fibreoptic bronchoscopy: effect of multiple biopsies on diagnostic yield in bronchial carcinoma.Thorax 1982 ; 37: 684-687
- 11- Zavala DC. Diagnostic fibreoptic bronchoscopy: techniques and results in 600 patients. Chest 1975 ; 68 :12-19
- 12- Bilaçeroğlu S, Günel Ö, Çağırıcı U , Perim K. Comparison of endobronchial needle aspiration with forceps and brush biopsies in the diagnosis of endobronchial lung cancer. Monaldi Arch Chest Dis. 1997 ; 52 :13-17
- 13- Buirski G, Calverley PMA, Douglas NJ et al. Bronchial needle aspiration in the diagnosis of bronchial carcinoma. Thorax 1981 ; 36 : 508-511
- 14- Lundgren R, Bergmen F, Angstrom T. Comparison of transbronchial fine needle aspiration biopsy,aspiration of bronchial secretion , bronchial washing, brush biopsy and forceps biopsy in the diagnosis of lung cancer . Eur J Respir Dis 1983; 64 : 378-385
- 15- Çikrikçioğlu S, Özyurt H, Altın S. Akciğer tümörlerinde bronkoskopik ince iğne aspirasyonları . Heybeliada Tıp Bülteni 1994 ; 65-69
- 16- Çeliker O E, Ortaköylü S, Çetin E, Tuncay E, Barcan F, Çamsarı G. Akciğer kankerlerinde bronkoskopik ince iğne aspirasyonunun tanısal değeri. Solunum 1995 ; 20 : 853-858
- 17- Pearse D, Wang KP . Is needle biopsy of visible endobronchial lesions necessary ? Chest 1984; 86 : 103
- 18- Jones DF , Chin R, Cappellari JO , Haponik EF. Endobronchial needle aspiration in the diagnosis of small-cell carcinoma Chest 1994;105:1151-1154
- 19- Piaton E, Grillet-Ravigneaux MH, Saugier B,
- Pellet H. Prospective study of combined use of bronchial aspirates and biopsy specimens in diagnosis and typing of centrally located lung tumours. Br Med J 1995; 310: 624-627