

Szymon Tobor, Grzegorz Kudela, Klaudia Korecka,
Tomasz Koszutski, Lidia Hyla-Klekot

Otrzymano: 13.08.2019
Zaakceptowano: 17.06.2020
Opublikowano: 30.10.2020

Samoistne wyleczenie w niepowikłanym zapaleniu wyrostka robaczkowego

Spontaneous recovery from uncomplicated acute appendicitis

Klinika Chirurgii i Urologii, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 6 Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, Górnośląskie Centrum Zdrowia Dziecka, Katowice, Polska
Adres do korespondencji: Szymon Tobor, ul. Piastowska 7, 41-922 Radzionków, tel.: +48 785 319 475, e-mail: szymon.tobor@wp.pl

Streszczenie

Wstęp: Historycznie ukształtowaną metodą leczenia ostrego zapalenia wyrostka robaczkowego jest leczenie chirurgiczne. W ostatnich latach wzrosło zainteresowanie terapią zachowawczą przypadków niepowikłanych. Dzięki rozwojowi badań radiologicznych i laboratoryjnych istnieją lepsze możliwości identyfikacji i aktywnej obserwacji prostego zapalenia wyrostka robaczkowego. **Cel:** Celem pracy jest retrospektywna ocena skuteczności leczenia zachowawczego niepowikłanego ostrego zapalenia wyrostka robaczkowego u dzieci, u których ustalono rozpoznanie na podstawie objawów klinicznych, badań laboratoryjnych i ultrasonograficznych. **Materiał i metody:** Diagnostykę nieskomplikowanego ostrego zapalenia wyrostka robaczkowego oparto na objawach klinicznych, wynikach badań laboratoryjnych i ultrasonograficznych. Jako jednoznaczne rozpoznanie zapalenia wyrostka robaczkowego przyjęto spełnienie co najmniej dwóch kryteriów klinicznych, jednego kryterium laboratoryjnego oraz dwóch kryteriów ultrasonograficznych. Ocenę retrospektywną przeprowadzono wśród 382 dzieci hospitalizowanych z powodu podejrzenia zapalenia wyrostka robaczkowego. W tej grupie zidentyfikowano grupę 66 dzieci, które spełniały kryteria ostrego zapalenia wyrostka robaczkowego. Skuteczność postępowania zachowawczego oceniono u pacjentów, którzy spełniali wyżej wymienione kryteria. **Wyniki:** W okresie co najmniej roku 89,4% pacjentów (59/66) nie wymagało ponownej hospitalizacji z powodu nawrotu objawów zapalenia wyrostka robaczkowego. Ostatecznie u 92,4% pacjentów (61/66) objętych badaniem nie było konieczności wdrożenia leczenia chirurgicznego. **Wniosek:** Niepowikłane ostre zapalenie wyrostka robaczkowego należy początkowo leczyć zachowawczo, wykorzystując aktywną obserwację. Zdecydowana większość przypadków niepowikłanego zapalenia wyrostka robaczkowego może ustępować samoistnie.

Słowa kluczowe: ból brzucha, ostre zapalenie wyrostka robaczkowego, niepowikłane zapalenie wyrostka robaczkowego, leczenie zachowawcze

Abstract

Background: Historically, acute appendicitis requires surgical treatment. In recent years, there has been an increased interest in treating uncomplicated cases in a conservative way. The development in radiological and laboratory diagnosis has allowed for better possibilities of identification and watchful waiting of simple appendicitis. **Objectives:** The aim of the study was a retrospective evaluation of the efficacy of conservative treatment of uncomplicated acute appendicitis in children diagnosed based on clinical, laboratory and sonographic signs. **Materials and methods:** The diagnosis of uncomplicated acute appendicitis was based on the clinical signs, laboratory tests and ultrasound findings. Two clinical criteria, one laboratory criterion and two sonographic criteria, were assumed as a clear diagnosis of appendicitis. The retrospective assessment was conducted among 382 children who were hospitalised for suspected appendicitis. In those we identified a group of 66 children who met the criteria of acute appendicitis. The efficacy of conservative treatment in patients who met the criteria mentioned above was evaluated. **Results:** Within the period of at least one year, 89.4% of patients (59/66) were not re-hospitalised for recurrent symptoms. Eventually, 92.4% of patients (61/66) included in the study did not require surgical treatment. **Conclusion:** Uncomplicated acute appendicitis should be initially treated conservatively with watchful waiting. The vast majority of uncomplicated appendicitis cases can resolve spontaneously.

Keywords: abdominal pain, acute appendicitis, uncomplicated appendicitis, conservative treatment

WSTĘP

Przez wiele lat w przypadku zapalenia wyrostka robaczkowego jedyną opcją terapeutyczną było leczenie chirurgiczne. Appendektomia wykonywana samodzielnie lub w skojarzeniu z antybiotykoterapią doprowadziła do niemal całkowitego zredukowania śmiertelności w przebiegu tej choroby. Jednak w ostatnich latach leczenie zachowawcze zostało uznane za postępowanie alternatywne w przypadkach niepowikłanego ostrego zapalenia wyrostka robaczkowego⁽¹⁻⁴⁾. Kontrowersje dotyczące leczenia nieoperacyjnego dotyczą kilku zagadnień: skuteczności i ryzyka terapii, a także pewnej diagnozy, którą można potwierdzić w badaniu histopatologicznym usuniętego wyrostka robaczkowego. Pomimo istnienia skal klasyfikacji klinicznej (skala Alvarado dla ostrego zapalenia wyrostka robaczkowego⁽⁵⁾ lub skala PAS – Pediatric Appendicitis Score⁽⁶⁾), które nie obejmują badań ultrasonograficznych, rozpoznanie zapalenia wyrostka robaczkowego przed operacją pozostaje niejednoznaczne. Celem pracy jest ocena skuteczności leczenia zachowawczego niepowikłanego ostrego zapalenia wyrostka robaczkowego u dzieci, u których diagnozę postawiono retrospektywnie na podstawie objawów klinicznych, badań laboratoryjnych i ultrasonograficznych.

MATERIAŁ I METODY

Zapalenie wyrostka robaczkowego zostało rozpoznane na podstawie objawów klinicznych oraz wyników badań laboratoryjnych i ultrasonograficznych (USG). Objawy kliniczne obejmowały: tkliwość w prawym dolnym kwadrancie brzucha, objawy otrzewnowe, obronę mięśniową w prawym dolnym kwadrancie, podwyższoną temperaturę (>37,2°C), wymioty lub nudności, utratę łaknienia. Oceniane wyniki badań laboratoryjnych to podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (*C-reactive protein*, CRP) (>10 mg/l) i wysoka liczba białych krwinek (*white blood cells*, WBC) (<6 lat WBC >15,5 G/l; 6–12 lat WBC >13,5 G/l; >12 lat WBC >10 G/l). Do ultrasonograficznych cech zapalenia wyrostka robaczkowego należały zaś: poszerzenie wyrostka robaczkowego (>6 mm), pogrubienie jego ściany (>2 mm), ból w okolicy wyrostka robaczkowego przy ucisku głowicy, naciek okołowystkowy, zwiększony przepływ krwi w ścianie wyrostka w badaniu Color Doppler oraz niepodatność ściany wyrostka robaczkowego na ucisk głowicą. Jako jednoznaczną diagnozę zapalenia wyrostka robaczkowego przyjęto spełnienie co najmniej dwóch kryteriów klinicznych, jednego kryterium laboratoryjnego i dwóch kryteriów ultrasonograficznych. Retrospektywnie przeanalizowano dokumentację medyczną dzieci przyjętych do Kliniki autorów z powodu bólu brzucha w latach 2011–2016. Wśród 382 dzieci hospitalizowanych z powodu podejrzenia zapalenia wyrostka robaczkowego, a ostatecznie niezakwalifikowanych do leczenia operacyjnego zidentyfikowano grupę 66 dzieci, które spełniały przyjęte kryteria ostrego zapalenia wyrostka robaczkowego. Średni wiek pacjenta wynosił 11,7 roku (4–17 lat). W grupie było 35

Kryteria kliniczne	Liczba spełnianych kryteriów				Łączna liczba pacjentów dla danego kryterium
	2	3	4	5	
Bolesność palpacyjna w prawym dole biodrowym	39	19	3	1	62
Objawy otrzewnowe	7	4	2	1	14
Obrona mięśniowa	4	7	2	1	14
Gorączka $\geq 37,2^{\circ}\text{C}$	10	13	1	1	25
Wymioty	18	10	3	1	32
Nudności	5	6	–	–	11
Brak apetytu	1	1	1	–	3
Liczba pacjentów spełniających daną liczbę kryteriów	42 (63,6%)	20 (30,3%)	3 (4,6%)	1 (1,5%)	66 (100%)

Tab. 1. Zestawienie liczby pacjentów ze spełnianymi kryteriami klinicznymi

Podwyższone wskaźniki zapalne	Liczba pacjentów	
CRP	27/66	40,9%
WBC	23/66	34,8%
CRP + WBC	13/66	19,7%

CRP – *C-reactive protein*, białko C-reaktywne; WBC – *white blood cells*, białe krwinki.

Tab. 2. Zestawienie liczby pacjentów ze spełnianymi wskaźnikami stanu zapalnego

Wskaźnik	Wyjściowe	Kontrolne
WBC [G/l]	17,5	10
CRP [mg/l]	42,6	33,7

CRP – *C-reactive protein*, białko C-reaktywne; WBC – *white blood cells*, białe krwinki.

Tab. 3. Średnie wartości wskaźników zapalnych

dziewcząt i 31 chłopców. O braku kwalifikacji pacjenta do interwencji chirurgicznej decydował jeden z ośmiu nadzorujących chirurgów dziecięcych z co najmniej 20-letnim doświadczeniem zawodowym. Zgodnie z listem Komisji Bioetycznej nie było konieczności formalnego zatwierdzenia etycznego tego retrospektywnego badania (list nr KNW/022/KB/116/19).

WYNIKI

Średni czas trwania dolegliwości bólowych brzucha u dzieci przed przyjęciem do ośrodka autorów wynosił 1,28 dnia (zakres 0–7 dni). Większość badanych dzieci (42/66 = 63,6%) spełniała dwa kryteria kliniczne zapalenia wyrostka robaczkowego, 20 dzieci (30,3%) spełniało trzy kryteria, a 4 dzieci więcej (tab. 1). Najczęstszym objawem klinicznym była tkliwość palpacyjna w prawym dolnym kwadrancie brzucha (93,9%). Przy przyjęciu stężenia zarówno CRP, jak i WBC były podwyższone u 13 dzieci (19,7%); podwyższone wartości CRP i prawidłowe wartości WBC stwierdzono u 27 dzieci (40,9%); podwyższone wartości WBC i prawidłowe CRP odnotowano u 23 dzieci (34,8%) (tab. 2). U 3 dzieci (4,6%) oba markery stanu zapalnego

Kryteria ultrasonograficzne	Liczba spełnianych kryteriów				Łączna liczba pacjentów dla danego kryterium
	2	3	4	5	
Średnica wyrostka robaczkowego >6 mm	20	18	6	3	47
Grubość ściany wyrostka robaczkowego >2 mm	8	6	2	3	19
Ból w rzucie wyrostka przy ucisku głowicą ultrasonograficzną	6	6	–	2	14
Naciek okołowrostkowy	11	20	8	3	42
Zwiększony przepływ krwi w ścianie wyrostka w badaniu Color Doppler	6	2	8	1	17
Brak podatności wyrostka na ucisk głowicą ultrasonograficzną	11	20	8	3	42
Liczba pacjentów spełniających daną liczbę kryteriów	31 (46,9%)	24 (36,4%)	8 (12,1%)	3 (4,6%)	66 (100%)

Tab. 4. Zestawienie liczby pacjentów ze spełnianymi kryteriami ultrasonograficznymi

były prawidłowe przy przyjęciu, ale podczas hospitalizacji zaobserwowano podwyższenie stężenia CRP (średnio do 16,1 mg/l). Podwyższone stężenie CRP było najczęstszą nieprawidłowością w badaniach laboratoryjnych. Średnie stężenie CRP w surowicy przy przyjęciu wynosiło 42,6 mg/l (zakres 10,1–175,0 mg/l) w grupie 40 dzieci z podwyższeniem tego wykładnika stanu zapalnego. W kilku przypadkach stężenie CRP narastało w badaniach kontrolnych, ale ostatecznie powróciło do prawidłowych wartości. Średnia liczba białych krwinek w surowicy przy przyjęciu wynosiła 17,5 G/l (zakres 10,1–29,1 G/l) w grupie 36 dzieci i ustabilizowała się w ciągu kilku dni (tab. 3).

U wszystkich pacjentów przy przyjęciu stwierdzano co najmniej dwa objawy ultrasonograficzne zapalenia wyrostka robaczkowego (tab. 4). Najczęściej stwierdzanym odchyleniem w badaniu USG było poszerzenie wyrostka robaczkowego >6 mm (68,2%), a kolejnym brak podatności ściany wyrostka robaczkowego na ucisk głowicą (62,1%) oraz naciek okołowrostkowy (56,1%). Średnie wartości poszerzenia średnicy i pogrubienia ściany wyrostka robaczkowego wyniosły odpowiednio 0,94 cm (zakres 0,65–1,87 cm) i 0,45 cm (zakres 0,25–1,10). W kontrolnych badaniach USG nie stwierdzano cech perforacji wyrostka ani innych powikłań.

U wszystkich pacjentów w postępowaniu zachowawczym prowadzono nawodnienie pozajelitowe oraz stosowano dietę zero przez co najmniej 24 godziny od przyjęcia, aż do czasu poprawy stanu klinicznego. Gdy stan pacjenta się poprawiał, wprowadzano pojenie i – jeśli było to dobrze tolerowane – dietę „lekką”, a następnie pełną. Antybiotykoterapia nie była rutynowo stosowana. Jednak 8 dzieci (12%) otrzymało dożylnie amoksyycylinę z kwasem klawulanowym z powodu współistniejącej infekcji dróg oddechowych.

Pacjentów wypisywano do domu po upływie 1–8 dni w dobrym stanie ogólnym, bez objawów klinicznych, przy obniżonych wartościach CRP i WBC oraz bez pogorszenia w badaniu USG.

Jedno dziecko (dziewczynka) zostało ponownie przyjęte do szpitala po 3 dniach z powodu nawrotu dolegliwości i wówczas poddano je leczeniu chirurgicznemu. W okresie 8–16 miesięcy od hospitalizacji wykonanie appendektomii okazało się konieczne u 4 innych pacjentów. Dwoje kolejnych pacjentów zostało ponownie przyjętych z powodu bólu brzucha i tym razem również wprowadzono skuteczne postępowanie zachowawcze. U pozostałych 59 dzieci (89,4%) w okresie obserwacji trwającym co najmniej rok nie wystąpił nawrót dolegliwości. Ogółem 61 dzieci (92,4%) nie wymagało leczenia chirurgicznego pomimo rozpoznania zapalenia wyrostka robaczkowego.

OMÓWIENIE

Postęp medycyny, jaki miał miejsce w ostatnich latach, dotyczy nie tylko procesu leczenia, ale także – co ważne – samej diagnostyki. Nadal jednak obowiązują zasady chirurgiczne związane z kwalifikacją do leczenia zabiegowego w przypadkach ostrych chorób jamy brzusznej. Przez wiele dziesięcioleci appendektomia była uważana za leczenie z wyboru w przypadku ostrego zapalenia wyrostka robaczkowego. Takie podejście pozwoliło na praktycznie całkowite zredukowanie śmiertelności w przebiegu omawianej choroby. Diagnostykę stawiano przede wszystkim na podstawie objawów klinicznych. Prowadziło to do wykonywania wielu niepotrzebnych appendektomii^(7,8). Wskaźnik powikłań leczenia operacyjnego wynosi aż 8,2% w przypadku metody otwartej i 7,2% w przypadku procedury laparoskopowej; możliwe powikłania to nakłucie narządów miękkich jamy brzusznej, uszkodzenie jelit, uszkodzenie naczyń, krwawienie i rozejście się rany⁽⁹⁾. Obecnie zmienia się sposób patrzenia na kryteria diagnostyczne zapalenia wyrostka robaczkowego, a włączenie do nich badań USG może wpływać na sposób kwalifikowania pacjentów do leczenia chirurgicznego lub zachowawczego. W erze wysokiej rozdzielczości ultrasonografów obrazowanie wyrostka robaczkowego znacznie się poprawiło. Obecnie badanie USG w ocenie wyrostka robaczkowego ma wysoką czułość, swoistość i dodatnią wartość predykcyjną⁽¹⁾. Ultrasonografia w połączeniu z powszechnie stosowanymi skalami do oceny klinicznej (Alvarado lub PAS) pozwala na ustalenie dokładnego rozpoznania zapalenia wyrostka robaczkowego. Dotyczy to również dzieci, u których objawy kliniczne się zmniejszyły lub nawet spontanicznie ustąpiły^(1,10). Dlatego w przypadku wielu dzieci podjęto decyzję o braku kwalifikacji do leczenia chirurgicznego na podstawie wielokrotnej oceny klinicznej, chociaż zdaniem autorów faktycznie wystąpiło u nich zapalenie wyrostka robaczkowego. Badanie USG pomaga również odróżnić przypadki niepowikłane od powikłanych⁽¹¹⁾. Do powikłań zapalenia wyrostka robaczkowego zalicza się perforację wyrostka, utworzenie ropnia, uogólnione zapalenie otrzewnej, posocznice. Niewątpliwie w takich przypadkach wycięcie wyrostka robaczkowego (otwarte lub laparoskopowe) nadal pozostaje leczeniem z wyboru^(12,13).

Oparte na antybiotykoterapii leczenie zachowawcze niepowikłanego zapalenia wyrostka robaczkowego zostało szczegółowo przeanalizowane w wielu badaniach^(1,10,14,15). Zaproponowano różne schematy antybiotyków, np. dożylnie (*i.v.*) ampicylina z sulbaktamem lub piperacylina z tazobaktamem przez 5–7 dni; *i.v.* ceftriakson z metronidazolem przez 3–5 dni, a następnie doustnie amoksycylina z kwasem klawulanowym przez kolejne 5 dni; *i.v.* cefotaksym przez co najmniej 3 dni; *i.v.* amoksycylina z kwasem klawulanowym itp.^(1,2,10,14,15). Wyniki leczenia antybiotykami są podobne pod względem bezpieczeństwa i skuteczności postępowania^(3,4,15). Kilku autorów zauważa, że 14–21% dzieci leczonych zachowawczo zostało ponownie hospitalizowanych, jednak ostatecznie tylko około 8,6–12% z nich poddano operacji^(1,3).

Badania kliniczne i epidemiologiczne naturalnego przebiegu ostrego zapalenia wyrostka robaczkowego sugerują, że może ono ustępować samoistnie⁽¹⁶⁾. I choć nie dziwi skuteczność antybiotykoterapii w leczeniu procesu zapalnego, to wyniki badań wskazujące na skuteczne leczenie zapalenia wyrostka robaczkowego nawet bez użycia antybiotyków mogą zaskakiwać⁽¹⁷⁾. W piśmiennictwie istnieją również dowody, że nie ma różnic między leczeniem zachowawczym z wykorzystaniem antybiotyków lub bez nich. Ponadto w grupie leczonej bez zastosowania antybiotykoterapii nie stwierdza się większego ryzyka perforacji wyrostka robaczkowego⁽¹⁸⁾.

Z drugiej strony leczenie chirurgiczne eliminuje możliwość nawrotu zapalenia wyrostka robaczkowego i dlatego jest często preferowane przez chirurgów, a także przez samych pacjentów⁽¹⁹⁾. Postępowanie zachowawcze należy jednak rozważyć szczególnie u dzieci, u których nie występują objawy powikłanego zapalenia, a także u dzieci z uszkodzonym rdzeniem kręgowym, u których wyrostek robaczkowy może być niezbędny do utworzenia szczelnej przetoki pęcherzowej (Mitrofanoffa) lub szczelnej przetoki wyrostkowo-kątniczej do wykonywania zstępujących lewatyw (MACE)^(20,21).

Biorąc pod uwagę wyniki prezentowanego badania, a także dane z aktualnego piśmiennictwa, leczenie zachowawcze można zalecać jako opcję pierwszego wyboru w przypadku dzieci z nieskomplikowanym zapaleniem wyrostka robaczkowego.

WNIOSKI

Zdecydowana większość przypadków nieskomplikowanego zapalenia wyrostka robaczkowego może ustępować samoistnie. Dlatego wyłączna aktywna obserwacja może być alternatywną opcją, którą należy rozważyć przy podejmowaniu decyzji i informowaniu rodziców podczas uzyskiwania świadomej zgody na proponowane leczenie.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

- Caruso AM, Pane A, Garau R et al.: Acute appendicitis in children: not only surgical treatment. *J Pediatr Surg* 2017; 52: 444–448.
- Steiner Z, Buklan G, Stackiewicz R et al.: Conservative treatment in uncomplicated acute appendicitis: reassessment of practice safety. *Eur J Pediatr* 2017; 176: 521–527.
- Tanaka Y, Uchida H, Kawashima H et al.: Long-term outcomes of operative versus nonoperative treatment for uncomplicated appendicitis. *J Pediatr Surg* 2015; 50: 1893–1897.
- Georgiou R, Eaton S, Stanton MP et al.: Efficacy and safety of nonoperative treatment for acute appendicitis: a meta-analysis. *Pediatrics* 2017; 139: e20163003.
- Ohle R, O'Reilly F, O'Brien KK et al.: The Alvarado score for predicting acute appendicitis: a systematic review. *BMC Med* 2011; 9: 139.
- Samuel M: Pediatric Appendicitis Score. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 877–881.
- Emil S, Laberge JM, Mikhail P et al.: Appendicitis in children: a ten-year update of therapeutic recommendations. *J Pediatr Surg* 2003; 38: 236–242.
- Hale DA, Jaques DP, Molloy M et al.: Appendectomy. Improving care through quality improvement. *Arch Surg* 1997; 132: 153–157.
- Andersson RE: Short-term complications and long-term morbidity of laparoscopic and open appendectomy in a national cohort. *Br J Surg* 2014; 101: 1135–1142.
- Jimbo K, Takeda M, Miyata E et al.: Is a pediatrician performed gray scale ultrasonography with power Doppler study safe and effective for triaging acute non-perforated appendicitis for conservative management? *J Pediatr Surg* 2016; 51: 1952–1956.
- Gonzalez DO, Lawrence AE, Cooper JN et al.: Can ultrasound reliably identify complicated appendicitis in children? *J Surg Res* 2018; 229: 76–81.
- Elmore JR, Dibbins AW, Curci MR: The treatment of complicated appendicitis in children. What is the gold standard? *Arch Surg* 1987; 122: 424–427.
- Klempa I: [Current therapy of complicated appendicitis]. *Chirurg* 2002; 73: 799–804.
- Steiner Z, Buklan G, Stackiewicz R et al.: A role for conservative antibiotic treatment in early appendicitis in children. *J Pediatr Surg* 2015; 50: 1566–1568.
- Di Saverio S, Sibilio A, Giorgini E et al.: The NOTA Study (Non Operative Treatment for Acute Appendicitis): prospective study on the efficacy and safety of antibiotics (amoxicillin and clavulanic acid) for treating patients with right lower quadrant abdominal pain and long-term follow-up of conservatively treated suspected appendicitis. *Ann Surg* 2014; 260: 109–117.
- Andersson RE: The natural history and traditional management of appendicitis revisited: spontaneous resolution and predominance of prehospital perforations imply that a correct diagnosis is more important than an early diagnosis. *World J Surg* 2007; 31: 86–92.
- Ohba G, Hirobe S, Komori K: The usefulness of combined B mode and Doppler ultrasonography to guide treatment of appendicitis. *Eur J Pediatr Surg* 2016; 26: 533–536.
- Park HC, Kim MJ, Lee BH: Randomized clinical trial of antibiotic therapy for uncomplicated appendicitis. *Br J Surg* 2017; 104: 1785–1790.
- Hanson AL, Crosby RD, Basson MD: Patient preferences for surgery or antibiotics for the treatment of acute appendicitis. *JAMA Surg* 2018; 153: 471–478.
- Mitrofanoff P: [Trans-appendicular continent cystostomy in the management of the neurogenic bladder]. *Chir Pediatr* 1980; 21: 297–305.
- Malone PS, Ransley PG, Kiely EM: Preliminary report: the antegrade continence enema. *Lancet* 1990; 336: 1217–1218.