

Nejčastější onemocnění štítné žlázy a jejich léčba

Hana Šarapatková

Salvus Medeco, s. r. o., Olomouc

Onemocnění štítné žlázy patří v ordinaci endokrinologa k nejčastějším. V České republice postihují až 5 % populace, u žen ve srovnání s muži se nacházejí v poměru 6–8 : 1. Ve středním a vyšším věku je jejich prevalence u žen kolem 10–15 %. Po stanovení diagnózy následuje navržení terapeutického postupu. Nejčastěji využíváme farmakoterapii, u indikovaných nemocných volíme operaci a/nebo léčbu radiojódem, část pacientů jen sledujeme. Vždy je nutný individualizovaný přístup s přihlédnutím k věku, dalším komorbiditám (zejména kardiovaskulárním), přání stran gravidity a dalším okolnostem. Onemocnění štítné žlázy svým nositelům může přinášet řadu problémů vzhledem k faktu, že tyreoidální hormony ovlivňují prakticky všechny systémy. Správná diagnostika a léčba umožňují plnohodnotný život jen s minimálním omezením.

Cílem práce je poskytnout základní orientaci v problematice tyreopatií.

Klíčová slova: štítná žláza, hypotyreóza, uzlová struma.

The most common thyroid diseases and their treatment

Thyroid gland diseases are among the most common diseases encountered by endocrinologists. In the Czech Republic, they affect as much as 5% of the population, with a female-to-male ratio 6–8 : 1. Their prevalence in middle-aged and older women is approximately 10–15%. Following the diagnosis, a therapeutic strategy is proposed. Most frequently, pharmacotherapy is used; when indicated, surgery and/or radioactive iodine treatment are an option; and a proportion of patients are watched expectantly. An individualized approach is always required, taking into account patient age, comorbidities (particularly cardiovascular ones), future pregnancy plans, and other circumstances. Thyroid gland disease may pose a number of challenges for the sufferers, given the fact that thyroid hormones affect virtually all systems of the body. Correct diagnosis and treatment allow living a full life with only minimal limitations. The aim of the paper is to provide basic guidance on thyroid diseases.

Key words: thyroid gland, hypothyroidism, hyperthyroidism, nodular goitre.

Úvod

V endokrinologických ordinacích jsou nejčastěji řešeni nemocní s tyreopatiemi, zejména ženy. Právě ženy mají onemocnění štítné žlázy ve srovnání s muži 6–8× častěji, prevalence tyreopatií u žen středního a vyššího věku dosahuje 10–15 % (1). Prevalence snížené funkce štítné žlázy (hypotyreózy) v populaci se udává 3–5 %, zvýšené činnosti (hypertyreózy) pak 0,2–1 %. Výskyt onemocnění významně ovlivňuje zásobení jódem v dané geografické oblasti a genetická výbava populace (2).

Hormony štítné žlázy ovlivňují všechny orgánové systémy – kardiovaskulární, cent-

rální, periferní i autonomní nervový systém, gastrointestinální, reprodukční, zasahují do metabolických procesů, mají vliv na fertilitu, průběh gravidity, vývoj plodu a jsou zásadní pro kognitivní a neuropsychický vývoj dítěte (3).

Z mnohostranného účinku tyreoidálních hormonů v praxi je nutno brát zejména při léčbě starších pacientů v úvahu jejich efekt na kardiovaskulární systém – ovlivnění srdečního výkonu, frekvence, vliv proangiogenetický. Trijodtyronin je nezbytný pro ochranu morfolgie a výkonnosti srdce, to je citlivé na jeho nedostatek i nadbytek. Nejčastější komplikací hypertyreózy je fibrilace nebo flutter síní (4).

Hlavními hormony produkovanými štítnou žlázou jsou tetrajodtyronin (T4) a trijodtyronin (T3). Jejich syntéza je zpětnovazebným principem řízena TRH (tyreotropin uvolňující hormon) z hypothalamu a tyreostimulačním hormonem (TSH) z předního laloku hypofýzy. Pro syntézu tyreoidálních hormonů je nezbytný jód (5).

Základem terapeutického postupu je stanovení diagnózy, prvním krokem je pak pečlivá anamnéza. Subjektivních potíží může být řada a nejsou specifické (změny hmotnosti, poruchy termoregulace, tlak na krku a polykací potíže, bušení srdce, dušnost, svalová

slabost, poruchy vyprazdňování, psychické potíže, únava, poruchy menstruačního cyklu, infertilita a další).

V osobní anamnéze je rizikem pro onemocnění štítné žlázy ozáření krajiny krku, hrudníku a hlavy, výskyt autoimunitních onemocnění (diabetes mellitus 1. typu, vitiligo, systémové choroby pojiva, roztroušená skleróza, nespecifické střevní záněty, celiakie aj.) a užívání medikace (amiodaron, psychofarmaka, lithium, kortikoidy, biologická léčba aj.). Častá je pozitivní rodinná anamnéza, u těhotných žen s tyreopatií se onemocnění v rodině vyskytlo u 30 % z nich (6).

Po klinickém vyšetření (palpace krku, přítomnost třesu, kvalita kůže a adnex, přítomnost a charakter otoků, známky poškození očí, srdeční frekvence aj.) si velikost, strukturu, echogenitu, prokrvení, přítomnost uzlů a event. zvětšení uzlin zobrazujeme ultrazvukovým vyšetřením. Pod sonografickou kontrolou se provádí cílený odběr vzorku z uzlu tenkou jehlou na cytologické vyšetření (FNAB – fine needle aspiration biopsy).

Funkci štítné žlázy nám ozřejmí laboratorní stanovení hormonálních hladin – tyreotropinu (tyreoideu stimulujícího hormonu; TSH) a volného tyroxinu (FT4), u tyreotoxikózy i volného trijodtyroninu (FT3). Podle výsledků pak zjišťujeme typ poruchy funkce (Tab. 1).

Tab. 1. Základní hodnocení funkce štítné žlázy podle laboratorních parametrů

	TSH	FT4	FT3
eufunkce	N	N	-
subklinická hypotyreóza	↑	N	-
klinická hypotyreóza	↑	↓	-
subklinická hypertyreóza	↓	N	N
klinická hypertyreóza	↓	↑ (N)	(↑)

TSH – tyreotropin, FT4 – volný tyroxin, FT3 – volný trijodtyronin, N – norma, ↑ zvýšeno, ↓ sníženo

Portfolio laboratorních vyšetření nabízí stanovení autoprotilátek proti strukturám štítné žlázy – proti tyreoperoxidáze (antiTPO), bílkovině mikrozomů, proti tyreoglobulinu (antiTBG), glykoproteinu v lumen folikulů. U zvýšené činnosti štítné žlázy autoimunitního původu prokazujeme zvýšené hodnoty autoprotilátek proti TSH receptoru (TRAK), které ovšem nerozlišují a stimulující autoprotilátky stimuluje TSH receptor (TSI).

Výsledky vydané laboratoří je nutno hodnotit se znalostí problematiky. Hodnoty TSH mohou být ovlivněny řadou stavů (gravidita, věk, akromegalie, insuficience ledvin, nemoci nadledvin, psychiatrická onemocnění, kortikoidy, dopamin, amiodaron, chlorpromazin, haloperidol, preparáty obsahující jód, závažná celková onemocnění) (7). TSH je nízký při nedostatečnosti hypofýzy nebo hypotalamu, mluvíme pak o vzácné centrální hypotyreóze. Také stanovení hladin autoprotilátek je nutno vnímat jako podpůrné. Izolované mírné zvýšení hodnot bez dalších nálezů neznamená automaticky onemocnění štítné žlázy, nacházíme je i u zdravých osob, od padesáti let hodnoty stoupají (8).

K zobrazovacím metodám, mimo naprosto zásadní ultrazvukové vyšetření, patří scintigrafické vyšetření štítné žlázy za použití radionuklidu, počítačová tomografie, magnetická rezonance, event. pozitronová emisní tomografie (PET-CT).

U nemocných s endokrinní orbitopatií provádíme specializované oční vyšetření včetně sonografie očních svalů.

Hypotyreóza

Sníženou funkci štítné žlázy nacházíme přibližně u 3–5 % populace, s věkem četnost výskytu stoupá. Potíže nemocných jsou velmi pestré, nejsou typické a zasahují celou řadu systémů. K nejčastějším příznakům patří (upraveno dle 2):

- neuropsychické (únava, nevykonnost, zpomalené psychomotorické tempo, deprese)
- gastrointestinální (zácpa, meteorismus)
- kardiovaskulární (dušnost, bradykardie, změny na EKG, perikardiální výpotek)
- gynekologické (poruchy menstruačního cyklu, infertilita, potraty)

- neuromuskulární, poškození pojivové tkáně (svalová slabost, parestzie, myalgie, prodloužené reflexy, chrapot, syndrom karpálního tunelu)
- kožní (zhoršená kvalita nehtů, vlasů, řídnutí ochlupení, obočí, suchá pokožka)
- laboratorní (hyperlipidemie, anémie, hyponatremie)

Do ordinace endokrinologa obvykle přicházejí nemocní s výsledky laboratorního a mnohdy i sonografického vyšetření od praktického lékaře, provedenými v rámci preventivního vyšetření nebo při pátrání po příčině změn hmotnosti (častěji přibírání) a únavy; dále ženy ve fertilním věku po potratech nebo z pracovišť asistované reprodukce. Příčiny snížené funkce štítné žlázy jsou četné, jak naznačuje tabulka 2.

Léčba hypotyreózy

Při léčbě snížené funkce štítné žlázy, periferní i centrální, používáme přípravky s levothyroxinem (LT4). Denní potřeba LT4 je individuální, uvádí se 1,6 µg/kg tělesné hmotnosti, pokud funkční tkáň není vůbec přítomna. Celková denní dávka může být 200 i více mikrogramů. Při podávání substituce bereme v úvahu, zda jde o klinickou nebo subklinickou hypotyreózu, délku trvání choroby, věk a komorbiditu pacienta (zejména kardiovaskulární), u žen ve fertilním věku jejich přání stran eventuální gravidity a samozřejmě přítomnou graviditu. LT4 má dlouhý biologický poločas (cca 7–10 dnů), což umožňuje sestavit optimální dávku z gramáží přípravků, které jsou na trhu (u nás k červenci 2020 je 9 registrovaných přípravků s LT4 – Althyxin, Eltroxin, Euthyrox, Letrox, Levothyroxin ABDI, Levothyroxine

Tab. 2. Příčiny hypotyreózy (upraveno dle 7)

Časté příčiny
■ autoimunitní
■ iatrogenní – zevní ozáření hlavy, krku, hrudníku, léčba radiojodem, po operaci štítné žlázy, léky – amiodaron, jodové kontrastní látky, lithium, interferon alfa, tyreostatika, cytostatika
■ přechodná hypotyreóza během subakutní nebo poporodní tyreoiditidy
Vzácné příčiny
■ panhypopituitarismus, parciální hypopituitarismus, poškození hypotalamu (tumor)
■ nedostatek jódu (ve vyspělých zemích výjimečně)
■ vrozené příčiny: ageneze štítné žlázy, vrozené defekty enzymů, maldescenzus
■ rezistence k tyreoidálním hormonům, endemický kretenismus
■ infekční příčiny: <i>Pneumocystis carinii</i> , Kaposiho sarkom (pacienti s AIDS)
■ infiltrativní poškození: Riedlova struma, amyloidóza, hemochromatóza, cystinóza

Accord, Levothyroxine Aristo, Levosintol, Synthroxine). Přípravky s LT4 patří mezi léky s úzkým terapeutickým oknem a není známo, zda je možné je považovat mezi sebou za zaměnitelné, tedy zda jsou bioekvivalentní. Příslušné údaje nejsou veřejné.

Doporučuje se přípravky nezaměňovat, pokud tak neučiní lékař, a adekvátnost terapie po záměně léku je nutno zkontrolovat krevními testy (9).

K dispozici je také syntetická forma přirozeného hormonu trijodtyroninu (T3) – liothyronin (Cynomel).

Farmakologické studie prokázaly, že T3 má rychlejší a větší účinek než tyroxin, jeho plazmatický poločas je cca jeden den, farmakologický účinek je patrný během několika hodin s maximem od 2.–3. dne léčby. Biologický poločas je 2,5 dne.

Podle doporučení expertů ETA (European Thyroid Association) a České endokrinologické společnosti základním lékem při léčbě hypotyreózy a při dalších indikacích zůstává levothyroxin (LT4). Nicméně u části osob (10–15 %) nevede substituční léčba LT4 k plné úpravě všech známek hypotyreózy, zde je možno zkusit kombinaci LT4 a T3. Základními indikacemi pro T3 jsou nemožnost normalizace nebo nezbytné suprese podáváním LT4, omezeně myxedémové kóma, T3 supresní test při podezření na syndrom rezistence tyreoidálními hormony nebo při scintigrafii štítné žlázy, v praxi nejčastěji převedení z léčby LT4 na T3 před léčbou radiojódem s cílem zkrátit dobu arteficiální hypotyreózy.

Důležitá je celková dávka za týden, resp. průměrná denní dávka. Opatrnosti a zdrženlivosti v dávkování je zapotřebí zejména u starších nemocných s kardiovaskulárními onemocněními.

Kontrola efektu terapie se provádí stanovením TSH, eventuálně FT4, a to v intervalu 6–8 týdnů po nasazení nebo úpravě dávky. Pokud má být léčba účinná a má dosáhnout žádaného účinku (obvykle zajištění adekvátní substituce), je nutné zajistit optimální vstřebání přípravků s LT4. To zajišťuje užití nalačno, minimálně 30 minut před jídlem a ostatními léky, zapíjí se vodou, možné je užívání večer, cca 4 hodiny po posledním jídle. Resorpce léků může být snížena z řady důvodů (gastritidy, celiakie, karcinom žalud-

ku, vliv léků, nadměrný příjem vlákniny v nedostatečném odstupu od užití, káva, mléko, grepový džus, antacida, inhibitory protonové pumpy). U současného užívání inhibitorů protonové pumpy (IPP) lze podat nejprve LT4 a za 30, lépe 60 minut IPP. Omeprazol, pantoprazol, esomeprazol lze podat po snídani, což jejich efekt nesnižuje. Možné je také rozdělit užívání a podat LT4 večer (9).

Hypertyreóza

Zvýšená činnost štítné žlázy, která postihuje 0,2–1 % populace, je charakterizována laboratorně sníženou hodnotou TSH, v klinické formě současně se zvýšenou hodnotou FT4 a FT3, eventuálně jen FT3. Může se projevovat řadou příznaků, které se odvíjejí od závažnosti a trvání onemocnění do diagnózy, závisí na věku a dalších komorbiditách.

Nejčastěji jde o příznaky:

- kardiovaskulární (fibrilace síní, srdeční selhání, tachykardie, extrasystolie, dušnost)
- kožní (teplá kůže, padání vlasů, potivost)
- gastroenterologické, metabolické (hubnutí, vyšší chuť k jídlu, hyperglykemie, průjem)
- neuropsychické (slabost dolních končetin, třes prstů, víček, nervozita, rychlá řeč i pohyby, plačtivost, deprese)
- oční u Gravesovy-Basedowovy toxikózy (endokrinní orbitopatie – otoky, zarudnutí a retrakce víček, pálení, slzení, tlak a bolest za očními bulby, dvojité vidění)
- laboratorní (hyperglykemie, zvýšená alkalická fosfatáza)

Příčin zvýšené činnosti štítné žlázy je řada a uvádí je tabulka 3.

Tab. 3. Příčiny hypertyreózy (upraveno podle 2)

Periferní (časté) příčiny
Imunogenní
■ Gravesova-Basedowova (GB) nemoc
■ tyreoiditidy (subakutní, poporodní, němá, úvodní fáze chronické lymfocytární tyreoiditidy)
Tyreoidální autonomie
■ tyreoidální uzly (solitární či mnohočetné)
■ difúzní autonomie
Polékové
■ amiodaron, náhlý přísun jódu (vyšetření s jódovým kontrastem), cytokiny, alemtuzumab, interferon alfa, ipilimumab, tremelimumab...
■ předávkování tyreoidálními hormony
Centrální (vzácné) příčiny
■ TSH produkující adenom
■ rezistence hypofýzy na tyreoidální hormony

Léčba hypertyreózy

Terapie hypertyreózy spočívá v úvodním zklidnění a v následném rozhodnutí o definitivním řešení. U Gravesovy-Basedowovy nemoci se snažíme co nejrychleji dosáhnout eutyreózy podáváním thiamazolu (na trhu nyní Thyrozol). Ten inhibuje ukládání jódu do tyrozinu a tím další syntézu hormonů štítné žlázy. Účinek se objevuje s odstupem, neboť již vytvořené hormony neblokuje, neovlivňuje hormony uvolněné při destrukci buněk, např. při zánětu. Doba nástupu účinku se individuálně liší, obvykle zlepšení nastává během 4–12 týdnů. Úvodní dávka 20–30 mg/den se postupně snižuje podle klinického a laboratorního stavu. Celková doba tyreostatické léčby je nejméně 12 měsíců. V úvodu léčby používáme k úlevě od nepříjemných kardiovaskulárních potíží betablokátory. Doporučujeme celkové šetření, pracovní neschopnost dle přání a možností pacienta. Okamžité zanechání kouření je absolutní nutností při endokrinní orbitopatii. Při intoleranci thiamazolu (nejčastěji kožní reakce či gastrointestinální obtíže) se doporučují antihistaminika, event. i kortikoidy. Záměně za propylthiouracil (Propycil) se snažíme vyhnout pro vysoké riziko závažných jaterních lézí, s výjimkou prvního trimestru gravidity, kdy se preferuje propylthiouracil pro menší riziko závažnějších vrozených vývojových vad (10).

Závažné nežádoucí účinky tyreostatik (agranulocytóza, hepatopatie, vaskulitida) se obvykle rozvíjejí během prvních 3 měsíců léčby. Před zahájením tyreostatické léčby je proto nutné vyšetřit krevní obraz a jaterní testy. Tyreostatickou léčbou dosáhneme remise u GB toxikózy přibližně u 30–50 % nemocných.

U zbývajících pacientů onemocnění recidivuje a musíme doporučit definitivní řešení (2).

S navozením remise nemůžeme počítat u tyreoidální autonomie, proto doporučujeme po zklidnění tyreostatiky definitivní řešení. Výjimečně (zejména u starších polymorbidních osob) ponecháváme minimální udržovací dávku tyreostatika dlouhodobě. Definitivním řešením je operace, kterou doporučujeme u dětí, u žen plánujících graviditu, u toxikóz se závažnou endokrinní orbitopatií, nebo léčba radiojódem, indikovaná u osob s vysokým operačním rizikem, u hlasových profesionálů, u starších nemocných s multifokální či unifokální autonomií.

Komplikací GB choroby může být endokrinní orbitopatie (EO), jejíž diagnostika a terapie je komplikovaná a vyžaduje spolupráci endokrinologa a specializovaného oftalmologa.

Hyperfunkce při subakutní, poporodní a silentní tyreoiditidě je důsledkem rozpadu tyreoidální tkáně, nejde o zvýšenou syntézu. Proto používáme jen betablokátory k mírnění symptomů, u subakutní tyreoiditidy nestereoidní antirevmatika nebo kortikoidy, a to dle závažnosti průběhu.

Uzlová struma

Výskyt uzlů ve štítné žláze je velmi častý. Palpačně jsou zjištělné u méně než 10 %

vyšetřených, při sonografickém vyšetření se nachází až u 50–60 % pacientů, častěji u žen. Incidence narůstá s věkem (11, 12). Nejvýznamnějším krokem je rozhodnutí, zda zde není podezření na malignitu. Naše diagnostické postupy a úvahy mají za cíl správně indikovat operační výkon a včasnou diagnózou zabránit šíření karcinomu. Významnou pomocí v rozhodování je sonografické vyšetření s možností provedení cytologické punkce (FNAB) a vyšetření získaného materiálu erodovaným cytologem.

Klinické potíže nemusí být žádné ani u nemocných s velkými uzly. Velké strumy rostou pomalu, mohou být příčinou mechanických potíží při kompresi průdušnice a jícnu až syndromu horní hrudní apertury. Není také vztah mezi velikostí uzlů a funkcí štítné žlázy.

Jednou z charakteristik, které sledujeme, je růst uzlu. Karcinomy štítné žlázy obvykle rostou pomalu, a to v průběhu měsíců až let. Rychlý růst je nejčastěji způsoben cystou štítné žlázy nebo prokrvácením uzlu, vzácně anaplastickým karcinomem. Tvrdý a fixovaný uzel, paréza hlasivky a stejnostranné zvětšení lymfatických uzlin jsou velmi suspektní z karcinomu.

Pokud vyloučíme malignitu a funkci štítné žlázy je v normě, nemocné sledujeme,

symptomatické uzly jsou indikací k operaci. Podání supresní terapie se podle nejnovějších guidelines rutinně nedoporučuje. Ve vybraných případech lze zvážit podávání levothyroxinu eutyroidním pacientům s udržováním TSH v dolním pásmu normy při uzlech v terénu autoimunitní tyreoiditidy nebo u strumy (13). Při uzlové strumě léčíme hypothyreózu i subklinickou, opatrně postupujeme u starších pacientů. Pokud FNAB u eufunkčního pacienta přinese vysoce suspektní výsledek, indikujeme operační výkon.

V případě uzlu s hypertyreózou doplníme scintigrafické vyšetření a indikujeme operaci nebo po vyloučení malignity (provedení FNAB) léčbu radiojódem, alternativně ve vybraných případech perkutánní injekci ethanolu, která působí koagulační nekrózu a trombózu drobných cév. U cyst lze s výhodou u vybraných pacientů použít sklerotizaci absolutním alkoholem (14).

Závěr

Onemocnění štítné žlázy je v populaci velmi časté a jeho výskyt má při prodlužující se průměrné délce života vzrůstající tendenci. Může přinášet svým nositelům řadu potíží. Je proto nutné na tyreopatie myslet, správně je diagnostikovat a léčit.

LITERATURA

1. Zamrazil V. Jodový deficit, jeho význam a způsoby řešení. In: Stárka, L. et al. Aktuální endokrinologie. Praha: Maxdorf-Jessenius, 1999: 366–391.
2. Jiskra J. Racionální diagnostika a léčba nemocí štítné žlázy. Med. Pro Praxi 2010; 7(4): 167–172.
3. Horáček J, Jiskra J, Límanová Z, Springer D, Zamrazil V. Doporučení pro diagnostiku a léčbu onemocnění štítné žlázy v těhotenství a pro ženy s poruchou fertility. Vnitř Lék 2013; 59(10): 909–931.
4. Jiskra J. Hypertyreóza a srdce. Kardiolog Rev Int Med 2018; 20(3): 167–172.
5. Shahid MA, Ashraf MA, Sharma S. Physiology, Thyroid Hormone. [Updated 2020 May 18]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500006/>.

6. Sarapatkova H, Sarapatka J, Frysak Z. What is the benefit of screening for thyroid function in pregnant women in the detection of newly diagnosed thyropathies? Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2013; 157(4): 358–362.
7. Brunová J. Diagnostika a terapie poruch funkce štítné žlázy. Med. Pro Praxi 2008; 5(6): 254–257.
8. Lukeš J, Koranda P. Laboratorní diagnostika onemocnění štítné žlázy. Interní Med. 2001; 3(3): 120–123.
9. Suchopár J, Prokeš M. Levothyroxin – originály, generika a jejich zaměnitelnost. DMEV 2020; 23(3): 119–126.
10. Horáček J, Jiskra J, Límanová Z, Springer D, Zamrazil V. Doporučení pro diagnostiku a léčbu onemocnění štítné žlázy v těhotenství a pro ženy s poruchou fertility. DMEV, 2013; 16(1): 38–61.
11. Čáp J. Uzel štítné žlázy. Klin Farmakol Farm 2011; 25(1): 28–32.
12. Bartolotta TV, Midiri M, Runza G et al. Incidentally discovered thyroid nodules: incidence, and greyscale and colour Doppler pattern in an adult population screened by real-time compound spatial sonography. Radiol Med 2006; 111: 989–998.
13. Jiskra J. Diagnostika a další péče o pacienty s tyreoidálními uzly: doporučení. American Thyroid Association 2015 modifikované pro podmínky České republiky.
14. Halenka M, Fryšák Z, Karásek D. Sklerotizace cysty štítné žlázy absolutním alkoholem – účinná alternativa chirurgické léčby. Interní Med. 2010; 12(12): 598–601.

15. Halenka M, Fryšák Z, Karásek D. Sklerotizace cysty štítné žlázy absolutním alkoholem – účinná alternativa chirurgické léčby. Interní Med. 2010; 12(12): 598–601.