

Mối tương quan giữa tỉ số giảm tưới máu và tuần hoàn bàng hệ ở bệnh nhân nhồi máu não cấp do tắc nhánh M1 động mạch não giữa

Correlation between hypoperfusion intensity ratio and collateral circulation in acute ischemic stroke with M1 middle cerebral artery occlusion

Nguyễn Long Hải¹
và Nguyễn Huy Thắng^{2,*}

¹Bệnh viện Phục hồi chức năng - Điều trị Bệnh nghề nghiệp
²Bệnh viện Nhân Dân 115

Tóm tắt

Mục tiêu: Khảo sát mối tương quan giữa tỉ số giảm tưới máu (Hypoperfusion Intensity Ratio - HIR) và tuần hoàn bàng hệ đánh giá trên chụp mạch số hóa xóa nền (DSA) theo thang điểm ASITN/SIR, xác định ngưỡng HIR tối ưu dự báo tuần hoàn bàng hệ tốt và đánh giá mối tương quan giữa HIR với kết cục lâm sàng tại thời điểm 90 ngày. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu cắt ngang mô tả hồi cứu trên 125 bệnh nhân nhồi máu não cấp trong vòng 24 giờ, nhập viện tại Khoa Bệnh lý mạch máu não, Bệnh viện Nhân dân 115 từ tháng 06/2022 đến tháng 06/2024. Dữ liệu lâm sàng, hình ảnh học tưới máu, tỉ số giảm tưới máu, tuần hoàn bàng hệ, kết quả can thiệp nội mạch và kết cục lâm sàng tại thời điểm 90 ngày được thu thập và phân tích. **Kết quả:** HIR có tương quan nghịch, mức độ trung bình với điểm tuần hoàn bàng hệ ASITN/SIR ($p=-0,336$; KTC 95% -0,52 đến -0,11; $p<0,0001$). Ngưỡng HIR $\leq 0,346$ dự đoán bàng hệ tốt với độ nhạy 78,4%, độ đặc hiệu 70,4%, độ chính xác 76,2% và diện tích dưới đường cong AUC = 0,719 (KTC 95% 0,615 đến 0,823; $p=0,001$). Tỷ lệ tái thông thành công (mTICI 2b-3) đạt 90,4%; xuất huyết não có triệu chứng theo định nghĩa ECASS III là 1,6%; kết cục lâm sàng tốt (mRS 0-2) tại thời điểm 90 ngày 45,6% và tử vong 12,8%. Tỉ số giảm tưới máu có xu hướng tương quan nghịch với kết cục lâm sàng tốt nhưng chưa đạt ý nghĩa thống kê ($p=-0,163$; $p=0,069$). **Kết luận:** Tỉ số giảm tưới máu (HIR) tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê với tuần hoàn bàng hệ đánh giá trên DSA ở bệnh nhân nhồi máu não cấp do tắc nhánh M1 động mạch não giữa. Ngưỡng HIR $\leq 0,346$ là chỉ số định lượng khách quan giúp tiên đoán tuần hoàn bàng hệ tốt.

Từ khóa: Nhồi máu não cấp; tỉ số giảm tưới máu; tuần hoàn bàng hệ; hình ảnh học tưới máu; can thiệp nội mạch; động mạch não giữa.

Summary

Objective: To investigate the correlation between Hypoperfusion Intensity Ratio (HIR) derived from perfusion imaging and angiographic collateral status graded by ASITN/SIR on DSA in acute ischemic stroke due to M1 MCA occlusion treated with mechanical thrombectomy, determine the optimal HIR threshold for predicting good collateral circulation, and to assess the relationship between HIR and 90-

Ngày nhận bài: 8/4/2026, ngày chấp nhận đăng: 6/5/2026

* Tác giả liên hệ: nguyenhuythang115@gmail.com - Bệnh viện Nhân Dân 115

day outcomes. *Subjects and methods:* A retrospective cross sectional descriptive study was conducted on 125 patients with acute ischemic stroke within 24 hours of onset, admitted to the Cerebrovascular Disease Department of People's Hospital 115 from June 2022 to June 2024. Clinical data, perfusion imaging, hypoperfusion intensity ratio, collateral circulation, endovascular treatment results, and 90 day clinical outcomes were collected and analyzed. *Result:* HIR showed a moderate negative correlation with the ASITN/SIR collateral score ($p=-0.336$; 95% CI -0.52 to -0.11; $p<0.0001$). An HIR threshold ≤ 0.346 predicted good collateral circulation with a sensitivity of 78.4%, specificity of 70.4%, accuracy of 76.2%, and an area under the curve (AUC) of 0.719 (95% CI 0.615 to 0.823; $p = 0.001$). The rate of successful reperfusion (mTICI 2b-3) was 90.4%; symptomatic intracranial hemorrhage according to the ECASS III definition occurred in 1.6%; favorable clinical outcome (mRS 0-2) at 90 days was 45.6%, and mortality was 12.8%. The hypoperfusion intensity ratio showed a trend toward a negative correlation with favorable clinical outcome, but this did not reach statistical significance ($p=-0.163$; $p=0.069$). *Conclusion:* The hypoperfusion intensity ratio (HIR) was inversely and significantly correlated with DSA-graded collateral status in acute M1 MCA occlusion. An HIR ≤ 0.346 serves as an objective quantitative threshold for predicting good collaterals.

Keywords: Acute ischemic stroke; Hypoperfusion intensity ratio; Collateral circulation; Perfusion imaging; Endovascular thrombectomy; Middle cerebral artery; ASITN/SIR collateral score.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đột quỵ não thiếu máu cấp là cấp cứu nội khoa hàng đầu, với hơn 12 triệu ca mới mỗi năm trên toàn thế giới¹. Tắc đoạn M1 động mạch não giữa là vị trí thường gặp nhất, chiếm 50-65% các trường hợp tắc mạch lớn. Dù tái thông thành công, không phải bệnh nhân nào cũng có kết cục lâm sàng tốt, trong đó tuần hoàn bàng hệ là yếu tố tiên lượng quan trọng².

Đánh giá tuần hoàn bàng hệ bằng DSA theo thang điểm ASITN/SIR là tiêu chuẩn vàng nhưng có tính xâm lấn và không phải lúc nào cũng khả thi trong cấp cứu. Tỉ số giảm tưới máu (Hypoperfusion Intensity Ratio - HIR) được định nghĩa là tỉ lệ giữa thể tích mô não có $T_{max} > 10$ giây và thể tích mô não có $T_{max} > 6$ giây, được tính tự động từ hình ảnh học tưới máu bằng phần mềm RAPID, là chỉ số định lượng, khách quan, có khả năng phản ánh gián tiếp tuần hoàn bàng hệ³. Tại Việt Nam, dữ liệu về giá trị của HIR còn hạn chế.

Trong bối cảnh đó, nghiên cứu này được thực hiện nhằm đánh giá mối tương quan giữa HIR và tuần hoàn bàng hệ trên DSA, xác định ngưỡng HIR tối ưu trong tiên đoán tuần hoàn bàng hệ tốt, đồng thời khảo sát mối tương quan giữa HIR và kết cục lâm sàng tại thời điểm 90 ngày ở bệnh nhân nhồi máu não cấp do tắc đoạn M1.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu cắt ngang mô tả hồi cứu, được thực hiện tại Khoa Bệnh lý mạch máu não, Bệnh viện Nhân dân 115 từ tháng 06/2022 – 06/2024. Nghiên cứu đã thu nhận được 125 bệnh nhân đáp ứng đầy đủ các tiêu chuẩn lựa chọn và không có tiêu chuẩn loại trừ.

2.1.1. Tiêu chí chọn bệnh

Bệnh nhân (BN) từ 18 tuổi trở lên.

Bệnh nhân được chẩn đoán đột quỵ nhồi máu não cấp trong vòng 24 giờ.

Có bằng chứng tắc đoạn M1 động mạch não giữa trên hình ảnh học mạch máu não (CTA hoặc MRA), là nguyên nhân gây ra đột quỵ.

Bệnh nhân được chụp hình ảnh học tưới máu não (CT perfusion hoặc MRI perfusion).

Bệnh nhân được đánh giá tuần hoàn bàng hệ với thang điểm ASITN/SIR trên DSA, được tiến hành can thiệp nội mạch.

Bệnh nhân có điểm tàn phế trước đột quỵ mRS 0-1.

2.1.2. Tiêu chí loại trừ

Hình ảnh học ban đầu (CT hoặc MRI) có bằng chứng xuất huyết nội sọ.

Bệnh nhân tắc hoặc bất sản đoạn A1 động mạch não trước cùng bên (do bất kỳ lý do gì)

2.2. Thu thập và xử lý dữ liệu

Từ sổ can thiệp nội mạch thu nhận những bệnh nhân được chẩn đoán nhồi máu não cấp có tắc động mạch lớn thuộc tuần hoàn trước được điều trị tái thông tại khoa Bệnh lý mạch máu não từ tháng 06/2022 đến tháng 06/2024 thỏa các tiêu chí chọn vào. Ghi nhận các dữ liệu lâm sàng, tiền sử, đặc điểm hình ảnh học. Tỉ số giảm tưới máu HIR được tính tự động từ phần mềm RAPID phiên bản 2025. Điểm ASITN/SIR được đánh giá độc lập bởi 02 phẫu thuật viên mạch máu, nếu có bất đồng sẽ giải quyết bằng cách hội ý đưa ra đồng thuận sau cùng. Tuần hoàn bàng hệ được phân loại thành hai nhóm dựa trên thang điểm ASITN/SIR: nhóm tuần hoàn bàng hệ tốt (ASITN/SIR 3–4 điểm) và nhóm tuần hoàn bàng hệ kém (ASITN/SIR 0–2 điểm). Kết cục lâm sàng tại thời điểm 90 ngày được thu thập bằng cách đánh giá

qua thang điểm mRS trên điện thoại hoặc dựa vào dữ liệu mRS đã có sẵn tại khoa.

2.3. Phân tích thống kê

Thống kê mô tả: Các biến số định tính trình bày dưới dạng tần số và tỉ lệ phần trăm. Biến số định lượng có phân phối chuẩn trình bày giá trị trung bình và độ lệch chuẩn, không có phân phối chuẩn sẽ trình bày giá trị trung vị và khoảng tứ phân vị. Thống kê phân tích: mối tương quan giữa HIR và tuần hoàn bàng hệ, kết cục lâm sàng tại thời điểm 90 ngày. Nếu biến số là biến định lượng, phân bố chuẩn sẽ dùng kiểm định T-test. Nếu các biến định tính kiểm định test Chi-Square (X^2) hoặc Fisher's exact test, Phi. Phân tích mối tương quan sử dụng test Spearman, KTC 95%, kiểm định 2 phía với mức alpha 0,05. Ngưỡng HIR được phân tích thông qua phương pháp đường cong ROC, tính diện tích dưới đường cong và áp dụng phương pháp Youden.

III. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm dân số nghiên cứu

Bảng 1. Các đặc điểm chung dân số nghiên cứu

Đặc điểm	Tổng số bệnh nhân (n = 125)	Tuần hoàn bàng hệ tốt (n = 74)	Tuần hoàn bàng hệ kém (n = 51)	Giá trị p
Nhân khẩu học				
Tuổi (năm)	67,2 ± 10,9	67,3 ± 11,3	67,1 ± 10,4	0,920
Nam, n (%)	87 (69,6%)	52 (70,3%)	35 (68,6%)	0,844
Bệnh lý nền				
Tăng huyết áp, n (%)	121 (96,8%)	72 (97,3%)	49 (96,1%)	1,000
Đái tháo đường type 2, n (%)	38 (30,4%)	21 (28,4%)	17 (33,3%)	0,554
Rối loạn lipid máu, n (%)	71 (56,8%)	45 (60,8%)	26 (51,0%)	0,276
Rung nhĩ, n (%)	20 (16,0%)	11 (14,9%)	9 (17,6%)	0,677
Hẹp động mạch nội sọ, n (%)	63 (50,4%)	44 (59,5%)	19 (37,3%)	0,015
Tiền căn đột quỵ/TIA, n (%)	18 (14,4%)	11 (14,9%)	7 (13,7%)	0,858
Đã/đang hút thuốc lá, n (%)	21 (16,8%)	14 (18,9%)	7 (13,7%)	0,445
Biến số đột quỵ cấp				
Tiêu huyết khối đường tĩnh mạch, n (%)	7 (5,6%)	3 (4,1%)	4 (7,8%)	0,442
NIHSS lúc nhập viện	12 [8-16]	12 [8-15]	12 [8,50-17]	0,667
Nhập viện → can thiệp nội mạch (giờ)	3,83 [2,75 - 5,33]	3,70 [2,75 - 5,33]	4,10 [2,84 - 5,46]	0,378
Khởi phát → can thiệp nội mạch (giờ)	15,05 [11,77 - 19,47]	15,41 [12,42 - 19,89]	14,05 [10,90 - 19,01]	0,186

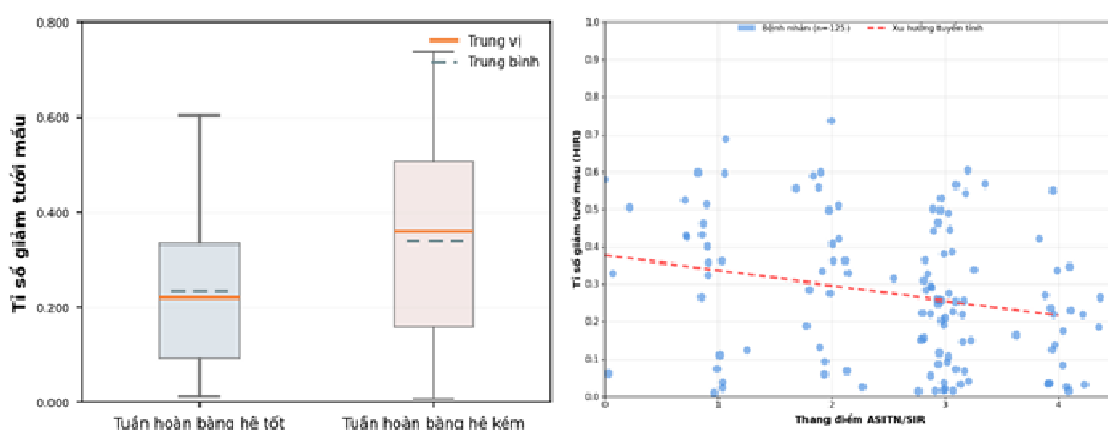
Đặc điểm	Tổng số bệnh nhân (n = 125)	Tuần hoàn bàng hệ tốt (n = 74)	Tuần hoàn bàng hệ kém (n = 51)	Giá trị p
Đặc điểm hình ảnh học				
ASPECTS	7 [6-8]	7 [7 - 8]	7 [6 - 8]	0,044
Thể tích lõi (ml)	14 [4-26]	11 [3 - 21]	20 [5 - 37,50]	0,013
Tỉ số giảm tưới máu (HIR)	0,26 [0,12–0,42]	0,22 [0,09 - 0,33]	0,36 [0,16 - 0,51]	0,002
mTICI 2b–3, n (%)	113 (90,4%)	66 (89,2%)	47 (92,2%)	0,760
Kết cục				
NIHSS sau 24 giờ	9 [5–14]	8 [5 - 14]	10 [5-16,75]	0,279
Xuất huyết não có triệu chứng*, n (%)	2 (1,6%)	0 (0%)	2 (3,9 %)	0,165
Tỉ lệ mRS 0-2, n (%)	57 (45,6%)	34 (45,9%)	23 (45,1%)	0,925

Ghi chú: *: Theo định nghĩa ECASS III

Tổng cộng 232 BN nhồi máu não cấp trong vòng 24 giờ do tắc nhánh M1 động mạch não giữa, trong đó 125 BN thỏa tiêu chuẩn chọn bệnh, không có tiêu chuẩn loại trừ được đưa vào phân tích. Trong mẫu nghiên cứu có 74 BN có tuần hoàn bàng hệ tốt (59,2%) và 51 BN có tuần hoàn bàng hệ kém (40,8%). Tuổi trung bình trong nghiên cứu là $67,2 \pm 10,9$; nam giới chiếm 69,6%. Các yếu tố nguy cơ đột quỵ giữa 2 nhóm không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trừ bệnh lý hẹp động mạch nội sọ ($p=0,015$). Có 7 BN (5,6%) đến trong cửa sổ tưới huyết khối đường tĩnh mạch. Điểm NIHSS trung vị lúc nhập viện của toàn mẫu nghiên cứu là 12. Thời gian trung vị từ lúc khởi phát đến khi được can thiệp nội mạch và từ lúc nhập viện tới khi được can thiệp lần lượt là 15,05 giờ và 3,83 giờ.

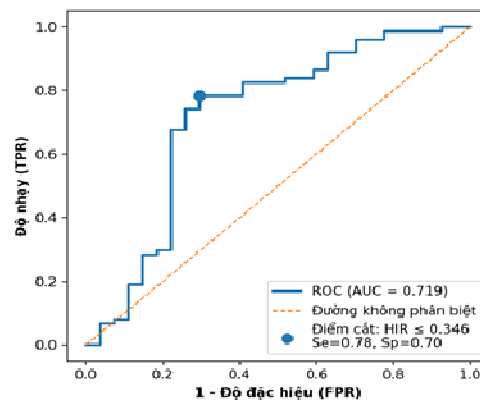
Điểm ASPECTS lúc nhập viện có trung vị là 7. Tỉ số giảm tưới máu ở nhóm tuần hoàn bàng hệ tốt thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm tuần hoàn bàng hệ kém (0,22 so với 0,36; $p = 0,002$), với chênh lệch trung vị là 0,14 (tương đương 66,7%). Tỉ lệ tái thông mạch máu thành công (mTICI 2B–3) đạt được ở 90,4% bệnh nhân. Tỉ lệ xuất huyết nội sọ có triệu chứng theo phân loại ECASS III là 1,6%. Có 45,6% bệnh nhân đạt được phục hồi chức năng thần kinh tốt (mRS 0–2) tại thời điểm 90 ngày.

3.2 Mối tương quan giữa tỉ số giảm tưới máu và tuần hoàn bàng hệ trên DSA



Biểu đồ 1. Mối tương quan giữa tỉ số giảm tưới máu và điểm tuần hoàn bàng hệ trên DSA

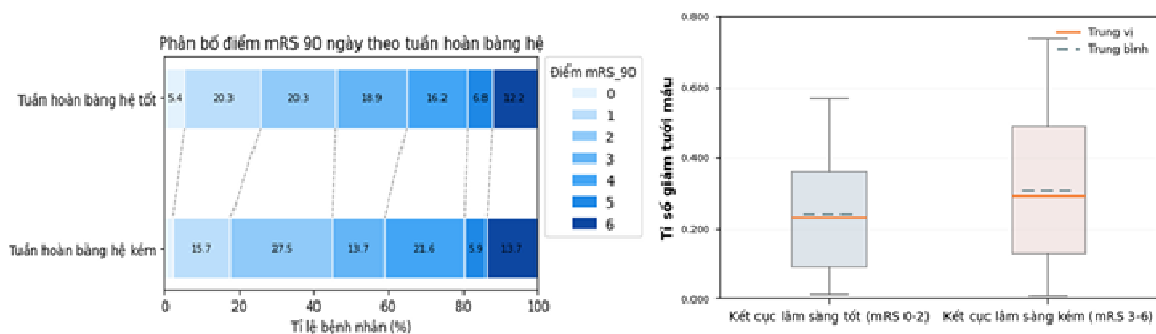
Phân tích tương quan Spearman cho thấy tỉ số giảm tưới máu có tương quan nghịch mức độ trung bình với điểm tuần hoàn bàng hệ ASITN/SIR trên DSA ($\rho = -0,336$; KTC 95% -0,520 đến -0,110, $p < 0,0001$).



Biểu đồ 2. Phân tích ROC xác định ngưỡng HIR tối ưu dự báo tuần hoàn bàng hệ tốt.

Phân tích đường cong ROC cho thấy HIR có khả năng phân biệt tốt giữa hai nhóm tuần hoàn bàng hệ với diện tích dưới đường cong (AUC) là 0,719 (KTC 95% 0,615 đến 0,823; $p < 0,001$). Ngưỡng HIR $\leq 0,346$ được xác định là điểm cắt tối ưu theo chỉ số Youden, với độ nhạy 78,4%, độ đặc hiệu 70,4% và độ chính xác 76,2%. Bệnh nhân có HIR $\leq 0,346$ có khả năng có tuần hoàn bàng hệ tốt cao gấp 7,96 lần so với những bệnh nhân có HIR $> 0,346$ (OR = 7,96; KTC 95% 2,97 đến 21,38; $p < 0,001$).

3.3. Mối tương quan giữa tỉ số giảm tưới máu và kết cục lâm sàng tại 90 ngày



Biểu đồ 3. Kết cục lâm sàng thời điểm 90 ngày và tương quan với tỉ số giảm tưới máu

Trong mẫu nghiên cứu, tỉ lệ kết cục lâm sàng tốt tại thời điểm 90 ngày đạt 45,6%, tỉ lệ tử vong là 12,8%. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm tuần hoàn bàng hệ. Phân tích tương quan Spearman cho thấy HIR có xu hướng tương quan nghịch với kết cục lâm sàng tốt, nhưng mối tương quan này chưa đạt mức ý nghĩa thống kê ($p = -0,163$; $p = 0,069$).

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình là 67,2, tương đương các nghiên cứu can thiệp nội mạch tại Việt Nam và các thử nghiệm lâm sàng lớn

trên thế giới như DAWN, DEFUSE-3^{4,5}. Tỉ lệ nam gần 70% cao hơn mức 50-60% của các nghiên cứu phương Tây, cho thấy quần thể Việt Nam có sự chênh lệch giới tính rõ về gánh nặng bệnh lý mạch máu não. Điểm NIHSS trung vị 12 thấp hơn DAWN/DEFUSE-3 nhưng phù hợp với kết quả các nghiên cứu can thiệp trong nước^{6,7}. Thời gian trung vị từ khởi phát tới can thiệp nội mạch khoảng 15,05 giờ dài hơn phần lớn trung tâm Âu-Mỹ (thường 4-10 giờ), phản ánh khác biệt hệ thống cấp cứu đột quỵ (mô hình drip-and-ship, số lượng trung tâm can thiệp).

Điểm ASPECTS lúc nhập viện có trung vị là 7 và lõi nhồi máu ban đầu nhỏ (14 ml) cho thấy tiêu chí chọn bệnh nhân tương đương các thử nghiệm lâm sàng trong cửa sổ mở rộng, nhưng lõi nhồi máu

trong nghiên cứu của chúng tôi lớn hơn trong thử nghiệm DAWN/DEFUSE-3, có thể do thời gian đến muộn hơn và sự khác biệt về bệnh lý nền.

4.2. Mối tương quan giữa tỉ số giảm tưới máu và tuần hoàn bàng hệ trên DSA

Trong nghiên cứu của chúng tôi, HIR có trung vị 0,265 và tương quan nghịch mức độ trung bình với điểm tuần hoàn bàng hệ ASITN/SIR trên DSA (Spearman $\rho = -0,336$; $p < 0,0001$), cho thấy chỉ số HIR càng thấp thì tuần hoàn bàng hệ càng tốt và ngược lại. Hệ số tương quan trong nghiên cứu này tương đương với mức $-0,327$ trong nghiên cứu của tác giả Guenego trên dân số châu Âu, cho thấy mức độ tương quan giữa HIR và tuần hoàn bàng hệ giống nhau [8].

Ngưỡng $HIR \leq 0,346$ của chúng tôi thấp hơn ngưỡng 0.4 trong kết quả nghiên cứu DEFUSE-2 và của tác giả Gueneno, gợi ý rằng quần thể Việt Nam có thể cần "cut-off" HIR chặt chẽ hơn, cho thấy sinh lý bệnh giống các đoàn hệ quốc tế, đồng thời phản ánh đặc thù về cấu trúc bàng hệ và mô hình giảm tưới máu ở bệnh nhân Việt Nam^{3,8}.

4.3. Mối tương quan giữa tỉ số giảm tưới máu và kết cục lâm sàng tại thời điểm 90 ngày

Trong nghiên cứu của chúng tôi, HIR có xu hướng cao hơn ở nhóm kết cục lâm sàng xấu tại 90 ngày, dù sự khác biệt chưa đạt ý nghĩa thống kê. Phân tích hệ số tương quan Spearman cho $p = 0,069$, tiệm cận ngưỡng 0,05, gợi ý xu hướng HIR cao liên quan với khả năng không đạt kết cục độc lập chức năng cao hơn, nhưng cỡ mẫu hiện tại chưa đủ mạnh để khẳng định chắc chắn.

V. KẾT LUẬN

Các kết quả trên gợi ý HIR có thể được xem như một tiêu chí định lượng bổ sung, song hành với thang điểm ASITN/SIR, hỗ trợ ê-kíp đột quỵ trong quá trình lựa chọn ca can thiệp ở khung giờ muộn. Khi được chuẩn hóa ngưỡng phù hợp cho người Việt Nam, HIR có tiềm năng trở thành một chỉ số tham khảo nhanh để sàng lọc những bệnh nhân dù đến muộn nhưng nhiều khả năng vẫn còn mô não có thể

cứu, qua đó góp phần tối ưu hóa chỉ định và sử dụng tài nguyên can thiệp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Feigin VL, Brainin M, Norrving B, Martins S, Sacco RL, Hacke W et al (2022) *World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022*. International Journal of Stroke 17(1): 18-29.
2. Lyndon D, Van Den Broek M, Niu B, Yip S, Rohr A, Settecase F (2021) *Hypoperfusion Intensity Ratio Correlates with CTA Collateral Status in Large-Vessel Occlusion Acute Ischemic Stroke*. American Journal of Neuroradiology 42(8): 1380-1386.
3. Olivot JM, Mlynash M, Inoue M, Marks MP, Wheeler HM, Kemp S et al (2014) *Hypoperfusion intensity ratio predicts infarct progression and functional outcome in the DEFUSE 2 cohort*. Stroke 45(4): 1018-1023.
4. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P et al (2017) *Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct*. New England Journal of Medicine 378(1): 11-21.
5. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S et al (2018) *Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging*. New England Journal of Medicine 378(8): 708-718.
6. Pham BN, Tran HTM, Nguyen ATT, Pham HN, Truong ATL, Nguyen TQ, et al (2024) *Safety and Efficacy of Thrombectomy in Vietnamese Stroke Patients Selected through Perfusion Imaging with an Onset Time between 6 and 24 Hours*. Cerebrovascular Diseases Extra 15(1): 9-18.
7. Nguyen VD, Tran CC, Nguyen HT, Nguyen DL, Nguyen TNT, Dinh TT et al (2022) *Endovascular intervention for acute ischemic stroke at Can Tho University of Medicine and Pharmacy Hospital*. Tạp Chí Y Dược Học Cần Thơ 4): 35-42.
8. Guenego A, Mlynash M, Christensen S, Kemp S, Heit JJ, Lansberg MG et al (2018) *Hypoperfusion ratio predicts infarct growth during transfer for thrombectomy*. Annals of Neurology 84(4): 616-620.