

Servikal Spondilotik Myelopati 8

Güven Gürsoy¹

Özet

Servikal spondilotik miyelopati (SSM), yetişkinlerde oldukça yaygın görülen bir dejeneratif omurga hastalığıdır. Hastalığın doğal seyri yavaş başlangıçlı olabileceği gibi hızlı ilerleyerek ciddi rijidite ve güç kayıpları görülebilir. Tanı ayrıntılı fizik muayene ve çeşitli görüntüleme yöntemlerinin bir kombinasyonunu içerir. Dejeneratif, travmatik, nörolojik ve vasküler hastalıklar ayırıcı tanıda önemlidir ve multidisipliner yaklaşım gerektirir. Tedavisinde konservatif tedavi ve anterior ve/veya posterior prosedürlerden oluşan çeşitli cerrahi seçenekler bulunmaktadır.

EPİDEMİYOLOJİ VE PATOFİZYOLOJİ

Servikal spondilotik miyelopati (SSM), yetişkinlerde en yaygın omurilik yaralanması türüdür. Bu dejeneratif omurga hastalığı travma dışı omurilik yaralanmalarının %54'ünü oluşturmakta olup milyon başına 76 insidansa sahiptir. 55 yaş ve üzerindeki tüm hastaların yaklaşık %10'u SSM ile ilgili klinik bulgular göstermektedir. Fakat bu yaş grubundaki hastaların ancak %50'sinde manyetik rezonans görüntüleme (MRI) servikal spondilozun radyografik kanıtlarını göstermektedir [1].

SSM'nin patofizyolojisi çok faktörlüdür. Servikal spondiloz, servikal omurganın dejeneratif osteoartritidir ve aşırı hareket ve tekrarlayan travma ile hızlanır. Spondiloz genellikle disk alanında dejeneratif değişikliklerle başlar ve bu da çevredeki yumuşak doku ve kemik yapılarında ikincil değişikliklere neden olur. Etkilenen yapılar arasında intervertebral diskler, faset eklemleri, unkovertebral eklemler, posterior longitudinal ligaman ve ligamentum flavum bulunur. Servikal spondilozu olan hastalar spinal kord kompresyonu ve klinik myelopati geliştirdiğinde SSM tanısı konur. Başlangıçta daha dar

1 Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD. Muğla - Türkiye
guvengursoy@yahoo.com, ORCID: 0000-0001-8374-7916

olan servikal kanal çapları, hastaları SSM'nin klinik bulgularını daha erken yaşlarda göstermesine yatkın hale getirir [2].

DOĞAL SÜREÇ VE PROGNOZ

SSM'nin doğal seyri çeşitlidir. Bazı hastalar kademeli ve adım adım gerileme yaşarken, diğerleri uzun bir sessizlik dönemi gösterebilir. Retrospektif çalışmalar, SSM'li hastaların %75'inin semptomlarında epizodik değişiklikler yaşadığını ve stabil dönemlerin genellikle aylarca yıllarca sürdüğünü göstermektedir [3]. Başarısız cerrahi dışı yönetimden sonra cerrahiye dönüşen hastaların oranı, 3 ila 7 yıl arasında değişen bir süre zarfında %4 ile %40 arasında bildirilmiştir [4].

SSM'li hastaların hafif travma geçirmesi durumunda santral kord sendromu gibi nörolojik semptomlar göstermesi yaygın olmasa da, radyolojik olarak spondilolitik kord kompresyonu kanıtı olan asemptomatik hastalarda hafif travmanın nörolojik bozulma için bir risk faktörü olduğuna dair bir kanıt yoktur [5]. Spondilolitik kord kompresyonunun radyografik kanıtına sahip asemptomatik hastaların yalnızca %7'sinde klinik myelopati geliştiği belirtilmiştir. Buna karşın travma ile ilişkili olmayan myelopati geliştirenlerin oranı %24 olarak izlenmektedir [6].

Yaş, semptom süresi ve nörolojik fonksiyon, cerrahi sonucun önemli prognostik göstergeleri olarak belirlenmiştir. Bu klinik göstergelerin yeterli rehberlik sağlamadığı hastalar için, preoperatif duyuşsal uyarılmış potansiyellerin prognostik faydası olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır [7].

TANI

Servikal spondilolitik myelopatinin başlangıcı genellikle sinsidir. Spinoserebellar ve kortikospinal yollar genellikle ilk olarak etkilenir ve hastalar sıklıkla yürüyüş dengesizliği ve ince motor beceri eksiklikleri ile başvururlar. Hastalar ayrıca radikülopati olup olmaksızın belirsiz boyun ve omuz ağrısı şikayetinde bulunabilirler. Fizik muayene, en ciddi patolojinin olduğu seviyede alt motor nöron bulguları ve alt seviyelerde üst motor nöron bulguları gösterir. Pozitif Hoffman işareti ve Babinski refleksleri, klonus dahil olmak üzere hiperaktif reflekslere ek olarak sıkça karşılaşılan bulgulardır. Hastalar, el uyuşukluğu ve el ince motor defisiti, geniş tabanlı, ataksik yürüyüş ve tandem yürüyüşü gerçekleştirmekte zorluk çekerler [8].

SSM tanısına yardımcı olan görüntüleme yöntemleri arasında MRI, fleksiyon-eksantrasyon radyografileri ve bilgisayarlı tomografi (BT) taramaları bulunmaktadır. MRI, disk şişkinliklerini, disk-osteofit komplekslerini, faset ve ligamentöz hipertrofiyi, ayrıca olası spondilolistezisi gösterir. Bütün

bunlar spinal kanal stenozuna ve spinal kord kompresyonuna katkıda bulunur. Bazı hastalarda artmış T2 sinyali omurilikte görülebilir, bu da myelomalazi dahil omurilik yaralanmasını, omurilik sıkışması veya tekrarlayan travmalara maruziyeti düşündürür. Çok segmentli T2 değişiklikleri izlenen hastalarda genellikle uzun süreli SSM bulunur [9].

Nötral pozisyonda, fleksiyon ve eksenrasyon pozisyonlarında çekilen lateral grafiler servikal lordozun ve kaybının değerlendirilmesi için önemlidir. Bu grafiler ayrıca kifozu ortaya koyarak omurganın esnek veya rijit olduğunu gösterecektir. Düz radyografiler, SSM'nin altında yatan tekrarlayıcı travma mekanizmasına yatkınlık gösterebilecek herhangi bir instabilite kanıtının olup olmadığını değerlendirmede de faydalıdır ve supin MRF'dan daha iyi spondilolistizis gösterebilir.

BT taramaları, kalsifiye diskler, posterior longitudinal ligamentin osifikasyonu ve faset hipertrofisi dahil olmak üzere kemik ve kalsifik değişiklikleri belirlemek için en iyisidir. BT, lordozun yeniden sağlanması için önemli hususlar olan uncovertebral ve/veya faset eklemlerinin ankilozunu da gösterebilir. Kontrastsız BT, vertebral arterlerin seyrini gösterir ve potansiyel olarak tortuöz vertebral arter veya ponticulus posticus gibi anomalileri ortaya çıkarabilir. Bu anomaliler cerrahi girişim planlanacaksa dikkate alınmalıdır [10].

Bahsedilen üç görüntüleme yöntemi de kanal çapını ölçmek için kullanılabilir. Edinsel stenozun derecesi, lateral radyografide ölçülen kanalın genişliğinin vertebral gövdenin genişliğine bölünmesiyle elde edilen Torg-Pavlov oranı ile belirlenebilir. Normal oran 1.0'dır, <0.8 oranları doğuştan dar kanalları gösterir. Aksiyal MR ve BT miyelogramlarında, tek bir seviyede en dar ön arka çapın boynun en geniş enine çapına bölünmesiyle elde edilen sıkıştırma oranını ölçmek mümkündür. Transvers alanın <40mm² veya oranının <0.4 olması, klinik ve histopatolojik myelopati kanıtlarıyla güçlü bir şekilde korelasyon gösterir [11].

AYIRICI TANI

Diskojenik

Omurilik kanalıyla bitişik bir yapı olması nedeniyle omurilik kanalının kesit alanını azaltan herhangi bir disk patolojisi myelopatiye neden olma potansiyeline sahiptir. Kanalın daralma derecesi ve lezyonun yeri etkisini belirler. MRI, servikal disk patolojisinin en iyi radyografik değerlendirmesini sağlar.

Yumuşak disk hernileri, ağrı ve nörolojik disfonksiyon gibi ani başlangıçlı semptomlara yol açabilir. Posterolateral olarak dışarı çıkanlar, çıkan sinir kökleri veya sinovertebral sinir uçları üzerinde baskı oluşturma olasılığı daha yüksektir. Bu durumlarda yaygın olarak boyun ağrısına ve buna bağlı radikülopatiye yol açar. Eğer disk doğrudan arka tarafa doğru fıtıklaşır veya servikal spinal korda bası yaparsa üst motor nöronlar etkilenebilir. Bu durumdaki hastalar boyun ağrısı yaşamayabilir.

Diskit, aksiyel boyun ağrısının bir başka nedenidir ve buna bağlı enfeksiyon ve inflamasyon servikal sinir köklerini ve omuriliği rahatsız edebilir. Diskit tedavi edilmezse acil açık debridman gerektiren epidural abse oluşumuna yol açabilir. Aksi ispatlanmadıkça fizik muayenede enfeksiyon belirtileri ve üst motor nöron bulguları gösteren her hastada epidural abse şüphesi olmalıdır. Özellikle bağışıklık sistemi zayıflamış hastalarda şüphelenilmesi gerekir ve lezyonun yerini belirlemek radyolojik görüntülemelerden faydalanılır. Epidural abse, T2 ağırlıklı MRI görüntülerinde yüksek sinyal ve T1 ağırlıklı görüntülerde düşük sinyal olarak görünecektir. İntraoperatif kültürler mutlaka analiz edilmelidir [12].

Nörojenik

Multipl skleroz (MS), hem duyuşal hem de motor semptomlara neden olan merkezi sinir sisteminin demyelinizan bir hastalığıdır. Servikal myelopatiden farklı olarak kranial sinirlerin tutulumu ile birlikte gelen alevlenmeler ve remisyonlarla kendini gösterir. Ayrıca MRI, MS hastalarının omuriliğinde ve beyinde karakteristik plakları gösterir. Görme alanında bir kesilme veya myotomal bir bölgede nörolojik defisit MS şüphesini doğurmalıdır. Buna karşılık, amiotrofik lateral skleroz (ALS) omuriliğin ön boynuz hücrelerini ve alt beyin sapını etkileyen bir motor nöron hastalığıdır. ALS'li hasta genellikle proksimalden ziyade distal olarak daha belirgin olan, özellikle elin küçük kaslarında ilerleyici kas zayıflığı ile başvurur. Üst motor nöron semptomları genellikle kas zayıflığı ve atrofinin başlangıcından sonra gelişir. Bu ağrısız zayıflık ve atrofi, spastisite ve diğer üst motor nöron lezyon belirtileri ile birlikte, servikal myelopati ile karıştırılabilir. Bu ayırıcı tanının anahtarı duyuşal muayenedir: ALS duyuyu korur. Alt ekstremitelerin vibrasyon hissini de içeren kapsamlı bir duyuşal muayene, ALS ve spinal kord kompresyonu nedeniyle oluşan myelopati arasındaki ayırıcı tanıyı netleştirmeye yardımcı olmalıdır. Duyusal uyarılmış potansiyeller (SEPs), anterior boynuz hücre hastalığını servikal myelopatiden ayırmada anahtar olabilir. Ön boynuz hücresi hastalığı olan hastalar normal SEP'lere sahipken, servikal myelopati hastalarının büyük çoğunluğu SEP muayenesinde patolojik bulgulara sahip olacaktır.

Yürüme bozukluğu genellikle servikal miyelopatinin ilk belirtilerinden biridir. Ancak diğer bozukluklar ve serebellar ataksiler de başlangıçta yürüme bozuklukları ile kendini gösterir. Yetişkinlikte en sık görülen türler alkolik-nütrisyonel serebellar dejenerasyon ve paraneoplastik serebellar dejenerasyondur. Başka sık karşılaşılan bir grup ise edinilmiş spinal duysal ataksilerdir, bunlar arasında diyabetik nöropati, B12 vitamini eksikliği ve Guillain-Barre sendromu (GBS) gibi polinöropatiler bulunur. Bunlar akut veya yavaş başlangıçlı ortaya çıkabilir. Diyabetik nöropati, alt ekstremitelerde propriosepsiyon kaybı nedeniyle geniş tabanlı yürüyüş ile ortaya çıkabilir. Eldiven çorap tarzında azalmış his, diyabet şüphesini artırır. Vitamin B12 eksikliği, spastisite ve uzun yol belirtileri ile birlikte duysal katılım gösterebilir, bu genellikle alt ekstremitelerde daha belirgindir. Enflamatuvar durumlar, GBS hastalıkları gibi alt ekstremitelerde zayıflığı ve yürüme bozukluğu ile kendini gösterir. GBS'li hastalar yüz kaslarını etkileyen, hızla ilerleyen yukarıya doğru ilerleyen motor zayıflık ile kendini gösterirler. ALS'ye benzer şekilde, duysal semptomlar nadirdir. Klasik olarak GBS hastalarında nörolojik semptomlardan önce beyin omurilik sıvısında yüksek protein ile birlikte bir viral enfeksiyon görülür. Öykü, fizik muayene ve MRI'da kompresif lezyon olmaması, bu durumları servikal miyelopatiden ayırmada kritik öneme sahiptir.

İntrensek omurilik anomalileri de myelopati benzeri semptomlara yol açabilir. Siringomyeli, servikal myelopati ile ilişkili ataksi, spastisite, zayıflık ve el atrofisine yol açabilir. Ağrı ve sıcaklık hissinin kaybı, hafif dokunma hissinin korunmasıyla birlikte yaygındır. T2 ağırlıklı kesitlerde yüksek sinyal gösteren MRI, servikal omurilikte sıvıyı gösterecek kesin testtir [13].

İnstabilite

Myelopati omurgadaki instabilitenin bir sonucu olabilir. Ligaman gevşekliğine veya travma gibi omurga stabilizasyonunun bozulmasına neden olan herhangi bir durum omuriliğin sıkışmasına yol açabilir. Down Sendromu (trizomi 21), ligaman gevşekliği ile karakterizedir ve bu hastalar atlantoaksiyel ve atlantookipital instabilite için artmış risk altındadır. Bu hastalar çocukken veya yetişkinen miyelopati ile başvurabilirler. C1-C2 instabilitesinin nontravmatik ligaman gevşekliğinden kaynaklanan bir diğer nedeni romatoid artrit (RA) dir. RA hastalarında en yaygın instabilite paterni transvers ligamanın, densin veya her ikisinin de bozulmasıyla birlikte pannus oluşumuna bağlı atlantoaksiyel subluksasyondur. Pannusun omuriliği ne derece sıkıştırdığını değerlendirmek için MRI ile değerlendirilmesi gerekmektedir. Servikal MRI, romatoid pannusun yumuşak doku bileşeninin boyutunu ve sıkıştırıcı etkilerini belirlemede özellikle faydalıdır.

Romatoid pannusun etkilerine benzer şekilde tümörler ve enfeksiyon osteoligamentöz instabiliteye yol açabilir. Düz radyografiler kemikte litik lezyonları gösterecek ve genellikle neoplastik veya enfeksiyöz bir sürecin var olduğuna dair ilk ipucunu sağlayacaktır. Malign spinal lezyonları olan hastalarda instabilitenin tanımı belirsizdir, ancak çoğu yazar üç kolon tutulumunun (ön, orta ve arka) instabil bir durum olduğunu kabul eder.

Travma servikal omurganın instabilitesinin en yaygın nedenidir. Seviye ve travma mekanizmasına göre farklı kemik ve ligament yaralanma sınıflamaları vardır. Servikal omuriliğe olan travma genellikle akut durumda belirgin güç kaybı ile seyredirken spastisite gibi üst motor nöron bulguları geç dönem belirtileri olarak ortaya çıkar [14].

Vasküler Hastalıklar

Serebrovasküler hastalık, öykü ve fizik muayene sırasında üst motor nöron bulgu ve semptomlarına yol açabilir. Birçok farklı iskemik serebrovasküler hastalık türü vardır ve klinik bulgular iskeminin yerine bağlıdır. İskemik alanların birçoğu, myelopatiye benzer belirtiler ve semptomlar üretebilir: duyuşal değişiklikler, zayıflık, ataksi, birleşik sensörimotor defisitler ve bilateral üst motor nöron disfonksiyonu, iskemik beyin hasarının olası etkileridir. Servikal myelopati bilateral görülürken vasküler hastalıklar belirtilerini genellikle tek taraflı olarak gösterir. Ayrıca beyin iskemisi genellikle mental durum, konuşma, kranial sinir fonksiyonu ve/veya görmede değişiklik gibi bulgularla kendini gösterir. Kranial sinir fonksiyonu bozulduğunda intrakranyal veya beyin sapı lezyonlarının incelenmesi önerilir. Bilateral üst motor nöron belirtileriyle ortaya çıkan beyin iskemi durumunda, hasar o kadar şiddetlidir ki bilinç bozulur, pupil boyutları eşit olmaz ve düzensiz solunum paterni ortaya çıkar. Servikal myelopati, nonmyelopatik belirtiler ve semptomların yanı sıra beyin tomografisi (BT) sonuçlarıyla birlikte serebral iskemiden ayırt edilebilir.

Spinal inme terimi omurilikteki iskemik hasarı ifade eder. Aterosklerotik tıkanıklık nadiren omuriliği etkiler. Tipik olarak spinal inme, uzun süreli hipotansiyon nedeniyle iskemiye bağlı yaralanma veya intraspinal bir kitle veya kırık parçası tarafından sıkışma nedeniyle oluşur. Anterior spinal arter, omuriliğin %65 ila %70'ine kan akışı sağlar. Arteriyel lezyonlar en yaygın bu arterde görülür. Daha genç hastalarda iltihabi ve bağışıklık arteritleri, anterior spinal arterin tıkanmasına yol açabilir. Anterior spinal arter tıkanıklığı durumunda, kordun ön yarısını etkileyen hızla gelişen bir transvers miyelopati ortaya çıkar [15].

CERRAHİ DIŞI TEDAVİ

Cerrahi olmayan müdahaleler; ilaçlar, ortotiklerle immobilizasyon, fizik tedavi ve spinal enjeksiyonlar dahil olmak üzere, hafif semptomları olan hastalar için önerilmektedir. Ancak bunu destekleyen çok az veri bulunmaktadır. Birçok retrospektif çalışma, SSM tedavisinde cerrahi müdahale olmaksızın sert immobilizasyonun hiçbir faydasının olmadığını göstermiştir. Cerrahi işlem uygulanan hastalarda ağrı ve fonksiyonel durumunda daha belirgin bir iyileşme olduğu görülmüştür [16].

Araştırılan yeni bir tıbbi tedavi seçeneği riluzoldur. Bu ilaç amiotrofik lateral skleroz tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır. SSM için cerrahi dekompresyona ek olarak riluzolün etkinliğini araştıran bir faz 3 klinik denemesi devam etmektedir [17].

CERRAHİ TEDAVİ

Servikal spondilotik myelopatili hastalar için cerrahinin hedefleri arasında omuriliğin dekompresyonu, servikal dizilimin restorasyonu ve mevcutsa instabilitenin tedavisi bulunmaktadır [18]. Yapılan çalışmaların büyük kısmı, servikal dekompresyonun sinirlerdeki bozulmayı durdurduğunu ve hastalarda hastalığın şiddetinden bağımsız olarak nörolojik sonuçları, fonksiyonel durumu ve yaşam kalitesini iyileştirdiğini göstermiştir [19].

SSM'yi tedavi etmek için çeşitli cerrahi yaklaşımlar geliştirilmiştir ve hangi operasyonun en iyi klinik sonucu en az komplikasyonla sunduğu konusunda tartışmalar devam etmektedir. Yaygın anterior teknikler arasında disektomi ve/veya korpektomi ve füzyon bulunur. Posterior operasyonlar arasında laminektomi ve füzyon ile laminoplasti bulunmaktadır. SSM'li hastaların karmaşık klinik durumu ve patolojilerinin karakterine göre hasta merkezli tedavi seçeneğinin uygulanması gerektiği bir gerçektir [18].

SONUÇ

Servikal spondilotik myelopati, artan yaş ile birlikte oldukça sık görülen bir hastalıktır. Ağrı ve kısıtlılıkla birlikte yaşam kalitesini etkileyebilen, nörolojik fonksiyonları bozabilen, tedavisindeki gecikmeler durumunda kalıcı sekeller bırakabilen bir durum olarak ortaya çıkabilir. Özellikle üst motor nöron tutulumu olan hastalarda ayırıcı tanı açısından nöroloji ile birlikte multidisipliner olarak değerlendirilmeli, tedavisinde farklı cerrahi seçenekleriyle birlikte fizik tedavi yaklaşımları ihmal edilmemelidir.

Referanslar

1. Klineberg E. Cervical spondylotic myelopathy: a review of the evidence. *Orthop Clin North Am.* 2010;41:193–202.
2. Ogino H, Tada K, Okada K, et al. Canal diameter, anteroposterior compression ratio, and spondylotic myelopathy of the cervical spine. *Spine.* 1983;8:1–15.
3. Yarbrough CK, Murphy RK, Ray WZ, et al. The natural history and clinical presentation of cervical spondylotic myelopathy. *Adv Orthop.* 2012;2012:480643.
4. Karadimas SK, Erwin WM, Ely CG, et al. Pathophysiology and natural history of cervical spondylotic myelopathy. *Spine.* 2013;38: S21–S36.
5. Rhee JM, Shamji MF, Erwin WM, et al. Nonoperative management of cervical myelopathy: a systematic review. *Spine.* 2013;38:S55–S67.
6. Bednarik J, Sladkova D, Kadanka Z, et al. Are subjects with spondylotic cervical cord encroachment at increased risk of cervical spinal cord injury after minor trauma? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82:779–781.
7. Holly LT, Matz PG, Anderson PA, et al. Clinical prognostic indicators of surgical outcome in cervical spondylotic myelopathy. *J Neurosurg Spine.* 2009;11:112–118.
8. Baron EM, Young WF. Cervical spondylotic myelopathy: a brief review of its pathophysiology, clinical course, and diagnosis. *Neurosurgery.* 2007;60:S35–S41.
9. Vedantam A, Rajshekhar V. Does the type of T2-weighted hyperintensity influence surgical outcome in patients with cervical spondylotic myelopathy? A review. *Eur Spine J.* 2013;22:96–106.
10. Curylo LJ, Mason HC, Bohlman HH, et al. Tortuous course of the vertebral artery and anterior cervical decompression: a cadaveric and clinical case study. *Spine.* 2000;25:2860–2864.
11. Lebl DR, Hughes A, Cammisa FP Jr., et al. Cervical spondylotic myelopathy: pathophysiology, clinical presentation, and treatment. *HSS J.* 2011;7:170–178.
12. Sachs BL: Differential diagnosis of neck pain, arm pain, and myelopathy. *The Cervical Spine* (ed 3). Philadelphia, PA, Lippincott-Raven Publishers, 1998, pp 741–753.
13. Porter RW, Sonntag VKH: Primary spinal cord disorders. *Orthopaedic Knowledge Update Spine 2.* Rosemont, IL, American Academy of Orthopaedic Surgeons 2002, pp 401–410.
14. Allen BL Jr, Ferguson RL, Lehmann TR, O'Brien RP: A mechanistic classification of closed, indirect fractures and dislocations of the lower cervical spine. *Spine* 7(1):1–27, Jan-Feb 1982.

15. Turnbull IM: Microvasculature of the human spinal cord. *J Neurosurg* 35:141-147, 1971.
16. Gok B, Sciubba DM, McLoughlin GS, et al. Surgical treatment of cervical spondylotic myelopathy with anterior compression: a review of 67 cases. *J Neurosurg Spine*. 2008;9:152–157.
17. Karadimas SK, Laliberte AM, Tetreault L, et al. Riluzole blocks perioperative ischemia-reperfusion injury and enhances postdecompression outcomes in cervical spondylotic myelopathy. *Sci Transl Med*. 2015;7316ra194.
18. Lawrence BD, Shamji MF, Traynelis VC, et al. Surgical management of degenerative cervical myelopathy: a consensus statement. *Spine*. 2013;38:S171–S172.
19. Fehlings MG, Wilson JR, Kopjar B, et al. Efficacy and safety of surgical decompression in patients with cervical spondylotic myelopathy: results of the AOSpine North America prospective multi-center study. *J Bone Joint Surg Am*. 2013;95:1651–1658.

