

1) 論文種別

テクニカルノート

2) 論文タイトル

ガイディングカテーテルからの吸引とステント型血栓回収器具の併用により再開通を得た
静脈洞血栓症の2例

3) 全員の著書名

坂東鋭明 蔵本要二 篠田成英 堀晋也 三神和幸 下大輔 黒山貴弘 上野泰

4) 著者全員の所属施設・部署

神鋼記念病院 脳神経外科

5) 連絡著者の氏名・連絡先

氏名：坂東鋭明

所属施設/部署名：神鋼記念病院 脳神経外科

住所：〒651-0072 兵庫県神戸市中央区脇浜町 1-4-47

電話番号：078-261-6711 FAX：078-261-6729

メールアドレス：toshiakibando4@gmail.com

6) 英語表記

Toshiaki Bando

Department of Neurosurgery, Shinko Hospital

1-4-47 Wakinohama-cho, Chuo-ku, Kobe-shi, Hyogo 651-0072, Japan

Tel: +81-78-261-6711; Fax: +81-78-261-6729

E-mail:toshiakibando4@gmail.com

7) キーワード 5 個以内

Cerebral venous sinus thrombosis

Penumbra aspiration pump

Cerulean catheter DD6

Solitaire FR

Endovascular treatment

8) 宣言

本論文を、日本脳神経血管内治療学会 学会誌「JNET Journal of Neuroendovascular

Therapy」に投稿するにあたり、筆頭著者、共著者によって、国内外の他雑誌に掲載ないし投稿されていないことを誓約いたします。

ガイディングカテーテルからの吸引とステント型血栓回収器具の併用により再開通を得た静脈洞血栓症の2例

目的

静脈洞血栓症の血管内治療でセルリアン DD6 とステント型血栓回収器具を併用することで血栓の吸引除去を行い、有効な再開通が得られた2例を経験したので報告する。

症例

数日前から進行する嘔吐、意識障害で発症し、主幹静脈洞の閉塞と静脈鬱滞を認めた静脈洞血栓症の2例に対して血管内治療を施行した。セルリアン DD6 に Penumbra aspiration pump を接続した aspiration system と Solitaire FR 血栓除去器具を組み合わせて血栓の吸引除去を行った。1例ではバルーンによる血栓破碎と局所線溶療法を併用した。2例とも閉塞静脈洞の再開通が得られ、静脈鬱滞は改善し、早期に抗凝固療法を開始できた。術後神経症状は消失し、2例とも術16日後に mRS 0 で退院した。

結論

静脈洞血栓症について、セルリアン DD6 とステント型血栓回収器具を併用した血栓の吸引除去は安全で有効な治療手段と考えられた。

諸言

静脈洞血栓症（cerebral venous sinus thrombosis：CVST）は静脈洞の閉塞により静脈圧が亢進し、静脈還流も障害されると最終的に静脈性梗塞や静脈性出血に移行し神経予後が不良となるため、治療では主幹静脈洞をいかに早急に再開通させるかが重要となる。

今回我々は進行性の神経症状で主幹静脈洞の閉塞と静脈鬱滞を伴っていた CSVT に対して、セルリアン DD6（メディキット株式会社、東京）を Penumbra aspiration system（Penumbra, Alameda, California, USA）に接続し、ステント型血栓回収器具を併用して血栓の吸引除去を行うことで、有効な再開通が得られた 2 例を経験したので報告する。

症例提示

症例 1

主訴：頭痛、嘔吐

現病歴：64 歳男性。2 週間前から頭痛、前日から嘔吐が出現し近医脳神経外科を受診し CVST の疑いで当院紹介となった。

既往歴：高血圧症、脂質異常症、高尿酸血症

内服歴：アムロジピンベシル酸塩錠、ベザフィブラート、アロプリノ

ール

現症：JCS 0、頭痛と嘔吐を認めたが明らかな神経脱落症状なし。

血液検査：血算、生化学、凝固系、免疫系、腫瘍マーカーは全て正常範囲内。

頭部画像検査：頭部 MR では上矢状静脈洞（superior sagittal sinus：SSS）後方から右優位に横静脈洞（transverse sinus：TS）-S 状静脈洞（sigmoid sinus：SS）から右内頸静脈洞（internal jugular vein：IJV）にかけて血栓所見を認め、脳血管撮影（DSA）では SSS 後方から右 TS 完全閉塞と confluence の一部閉塞と左 TS の還流低下、静脈鬱滞を認めた（Fig.1）。明らかな頭蓋内出血やくも膜下出血は認めなかった。

治療方針：2 週間前からの進行性の症状で、主幹静脈洞の閉塞と高度の静脈鬱滞を伴っていたことから、早期の症候改善と鬱滞による出血を回避する目的で血管内治療を施行する方針とした。

血管内治療：ヘパリン 4000 単位を静脈注射。6Fr.FUBUKI Dilator Kit STR 80cm（ASAHI INTECC J-sales、名古屋）を右 IJV に留置し、6Fr.セルリアン DD6 STA 118cm を 4.2Fr.FUBUKI 130cm（ASAHI INTECC J-sales、東京）と Radifocus 0.035inch 150cm の coaxial system を用いて閉塞した右 TS を開通させた。4.2Fr.FUBUKI を inner

catheter に用いることで容易にセルリアン DD6 を SSS 後方の血栓近傍まで誘導できた。セルリアン DD6 より 4.2Fr.FUBUKI 130cm を抜去し Marksman(Medotronic,Minnesota,USA)を、Traxcess 14 200cm (テルモ、東京)を用いて、血栓の遠位に誘導し Solitaire FR 6×30mm (Medtronic,Dublin,Ireland) を血栓部で展開した。6Fr.セルリアン DD6 に Penumbra aspiration pump をつなぎ、吸引をかけながら全体を抜去すると多量の赤色血栓塊を回収できた。閉塞部位を同様の方法で血栓を 3 回収すると SSS から左 TS の再開通が得られ血流の改善を認めた。右 TS の閉塞所見は変化しておらず、右 TS 閉塞部位で同様の方法で 1 回血栓の回収を行うと部分再開通が得られた。確認造影では SSS から confluence～左 TS への灌流は改善し左静脈鬱滞は改善していた(Fig.2)。右 TS の部分閉塞は残存していたが、左静脈鬱滞が改善し脳静脈血の流出路が確保できたことから、治療目的は達成したと判断しこの時点で治療を終了した。

術後経過：術後からヘパリン持続静注を継続し、術翌日にワルファリン内服に切り替えた。術翌日には頭痛、嘔吐は消失しその他神経脱落所見の出現は認めなかった。術 7 日後に DSA で再開通は保たれており、術 52 日後の MRI では SSS 後方～右 IJV の血栓は消失していた(Fig.3)。術 16 日後に modified Rankin Scale (mRS) 0 で退院した。

症例 2

主訴：頭痛、意識障害

既往歴：特記事項なし

内服歴：なし

現病歴：21歳男性。3日前からの進行性の激しい頭痛および意識障害にて救急搬送となった。

現症：来院時 JCS10-R、激しい頭痛と不穏症状を認めたが、その他明らかな局所症状は認めなかった。

血液検査：ATⅢ活性 49%、ATⅢ抗原 11.6mg/dl、 α 2MG 252mg/dl

頭部画像検査：頭部 CT および頭部 MR で SSS 後方から両側 TS にかけて血栓形成、頭部 MR Susceptibility weighted imaging 検査 (MR-SWI) で右半球を中心とした皮質静脈の強い鬱滞を生じており、DSA では SSS は閉塞、右 TS は完全閉塞、左 TS は部分閉塞であった (Fig.4)。明らかな頭蓋内出血やくも膜下出血は認めなかった。

治療方針：3日前からの進行性の症状で、不穏のため静止困難であり、主幹静脈洞の閉塞と静脈鬱滞を伴っていたことから、早期再開通による症状の改善ならび重症化を予防する目的に血管内治療を施行した。

血管内治療：DSA で IJV は左側の描出は良好だが、右側の描出は不

明瞭であった。右半球の静脈鬱滞所見から右 IJV からのアプローチが理想的と思われたが、誘導の安全性を考慮して左 IJV からのアプローチとした。ヘパリン 4000 単位を静脈注射。8Fr. Brite tip (Johnson & Johnson, Fremont, USA) を左 IJV に留置し、Excelsior SL-10 (Stryker, Kalamazoo, USA) と CHIKAI 14 200cm (ASAHI INTECC J-sales, 愛知) の組み合わせで SSS の閉塞部を通過させた。血栓の遠位から徐々に近位へと降ろしながら UK12 万単位を局所静注し、次に Jackal 4.0*40mm (KANEKA MEDICAL PRODUCTS、大阪)、Jackal 5.0*40mm でバルーン血栓破碎を計 16 回行ったが、有効な再開通は得られなかった。6Fr.セルリアン DD6 STA 118cm と Marksman、CHIKAI 14 200cm の coaxial system を用いて血栓遠位まで Solitaire FR 6×30mm を誘導し血栓部で展開した。セルリアン DD6 に Penumbra aspiration pump をつなぎ、吸引をかけながら全体を抜去すると stent 部と DD6 内に多量の赤色血栓塊を回収できた (Fig.4)。同様の方法で血栓を 2 回収すると静脈洞の遅延は残存するものの SSS 後方から左 TS は部分開通し、右皮質静脈の鬱滞が改善した (Fig.5)。SSS から左 TS の再開通後から右静脈鬱滞が改善し、頭痛と不穏も改善した。右 TS 閉塞所見は変わりなかったが、治療目的は達成したと判断しこの時点で治療を終了した。

術後経過

入院時の血液検査で、ATIII 活性の低下および ATIII 抗原の低値、 α 2MG の高値を認め ATIII 欠乏症による CSVT と診断し、術後よりヘパリン持続静注と ATIII 製剤を併用投与、その後ワルファリン内服に切り替えた。

術 12 日後の DSA で右 TS の描出は改善していた (Fig.5)。術 16 日後に mRS 0 で退院した。

考察

CVST は比較的若年者に発症し全脳卒中のうち 0.5~1.0% と発症頻度が少ない疾患で、原因は先天性因子 (抗凝固蛋白欠損症) と後天性因子 (外傷、感染、妊娠、抗リン脂質抗体症候群、悪性腫瘍、経口避妊薬内服など) が挙げられる。頭痛、痙攣、嘔気・嘔吐、意識障害、片麻痺、失語症など様々な症状を呈し、閉塞静脈洞は SSS、TS が 70-90% を占めている。静脈洞の閉塞により静脈圧が亢進し、静脈灌流も障害されると最終的に静脈性梗塞や静脈性出血に移行し神経予後が不良となるため、治療では主幹静脈洞をいかに早急に再開通させるかが重要となる¹。治療は抗凝固療法が第一選択であるが²、通常の抗凝固療法による治療に抵抗性の CVST や、重度の嘔気や意識障害など静脈鬱滞に伴う症状を早期に改善する必要がある CVST に対しては、血管内治療が適応される。なお、血管内治療とヘパリンの抗凝固療法との有効性を比較する RCT は現在進行中であり、その結果が待たれる³。今回我々の経験した 2 症例は経時的に頭痛、嘔気、不穏障害が進行し早急に症状の改善が必要と判断して血管内治療に踏み切った。結果として静脈還流の早期改善が得られ、術後は 2 症例ともに治療 16 日後に無症状で退院することができた。

CVST に対する血管内治療は rt-PA やウロキナーゼの静脈洞内での血栓溶解術や、AngioJet Rheolytic catheter、バルーン血管形成、ス

テント留置術、micro snare などのデバイスを用いた機械的血栓破碎術、stent retriever での機械的血栓回収術、Penumbra aspiration system による血栓吸引術があり⁷⁻¹⁰、さらに血栓吸引術に従来の血栓溶解術や機械的血栓破碎術、機械的血栓回収術を組み合わせた方法も報告されている^{4-6, 11-15}。Siddiqui FM らによる 1995 年 1 月～2014 年 2 月の間に 42 施設（185 症例）で行われた CVST の血管内治療の systematic review では、治療の主流は AngioJet（40%）で、その他は snare（31%）、バルーン血管形成（25%）、Penumbra system（7%）の順で、更に 71% の症例に対して血栓溶解術が行われていた。但し、主流である AngioJet の完全再開通率は 55% に留まり、転帰不良と合併症に関連していた¹⁶。一度に多量の血栓を回収できる点から、機械的血栓回収術や血栓吸引術の方が機械的血栓破碎術や血栓溶解術よりも再開通率は高いとされており、特に Penumbra 単体治療や、stent retriever 単体治療、Penumbra aspiration system に stent retriever を組み合わせた治療の有効性が報告されている（Table 1.）。その理由として、Penumbra aspiration system で吸引をかけながら stent retriever を回収することで、主幹静脈洞だけでなく皮質静脈起始部の血栓も含めて一度に多量の血栓を回収することができるため、結果的に完全再開通率が上昇すると考えられている⁶。

今回我々は CVST に対する血管内治療として、Penumbra aspiration system に stent retriever を組み合わせた治療を選択し、その上でさらにセルリアン DD6 を Penumbra aspiration system に接続して使用する工夫を行った。6Fr.セルリアン DD6（内径 0.072 inch）は Penumbra 5MAX ACE（内径 0.060 inch）よりも内腔が大きく、より血栓回収力

が強いことから血栓量の多い CVST の治療においてその有用性は高いと考えた¹⁶⁾。

さらに治療中の工夫として、静脈洞内でのセルリアン DD6 の安全な誘導法と血栓回収時の工夫の 2 点も考慮した。1 点目は、症例 1 のセルリアン DD6 の誘導が micro-catheter と micro-guidewire で困難であったため、4.2Fr.FUBUKI と Radifocus 0.035inch を用いると誘導が可能となった。ただし micro-guidewire と比較して Radifocus 0.035inch では架橋静脈に迷入すると血管穿孔を引き起こす危険性があるため、透視下での十分な位置確認が必要である。2 点目は stent の回収と pump の吸引を同時に行うことである。文献報告では静脈血栓の吸引効率を高めるために pump による吸引時には Marksman を吸引カテーテルから完全に抜去して吸引していたが⁶⁾、我々は Marksman を残して stent で静脈血栓を保持しながら pump で吸引しており、静脈血栓の取りこぼしが少なく一度に多くの静脈血栓が回収できた。また、stent retriever を回収後には、毎回セルリアン DD6 を含めた system 全体を毎回ヘパリン生食で十分洗浄することで血栓化の防止と catheter 内の血栓残留は防ぐことができた。

しかし、我々の提言する方法には制限がある。通常 Penumbra aspiration system での吸引では Penumbra の吸引圧限度(-67.7kPa)の範囲内では内腔虚脱を認めないのに対して、セルリアン DD6 の吸引圧限度が不明であるため吸引時に内腔虚脱の可能性がある。ただし、実際の治療中ではセルリアン DD6 は pump に接続して吸引をかけても内腔の虚脱は認めず Penumbra aspiration system と同様に使用できた。また、Penumbra よりもセルリアン DD6 は柔軟性に欠ける点です

すべての CVST に適応できるかどうかどうかも不明である。これらの点について、今後も更なる症例の蓄積と検証が必要である。

結語

CVST に対する血管内治療で、セルリアン DD6 に Penumbra aspiration system を接続し、aspiration system とステント型血栓回収器具を組み合わせた血栓吸引除去法は高い再開通率が期待でき、安全で有効な手技と考えられた。

利益相反の開示

筆頭著者および共著者に利益相反はない。

文献

- 1) Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD Jr, et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2011; 42: 1158-1192.
- 2) Ferro JM, Crassard I, Coutinho JM, et al. Decompressive surgery in cerebrovenous thrombosis: a multicenter registry and a systematic review of individual patient data. Stroke 2011; 42: 2825-2831.

3) Coutinho JM, Ferro JM, Zuurbier SM, et al. Thrombolysis or anticoagulation for cerebral venous thrombosis: rationale and design of the TO-ACT trial. *Int J Stroke* 2013; 8: 135-140.

4) Froehler MT. Successful treatment of cerebral venous sinus thrombosis with the Solitaire FR thrombectomy device. *J Neurointerv Surg* 2013; 5: e45.

5) Liao W, Liu Y, Gu W, et al. Cerebral Venous Sinus Thrombosis: Successful Treatment of Two Patients Using the Penumbra System and Review of Endovascular Approaches. *Neuroradiol J* 2015; 28: 177-183.

6) Raychev R, Tateshima S, Rastogi S, et al. Successful treatment of extensive cerebral venous sinus thrombosis using a combined approach with Penumbra aspiration system and Solitaire FR retrieval device. *J Neurointerv Surg* 2014; 6: e32.

7) Baker MD, Opatowsky MJ, Wilson JA, et al. Rheolytic catheter and thrombolysis of dural venous sinus thrombosis: a case series. *Neurosurgery*. 2001; 48: 487-494.

8) Curtin KR, Shaibani A, Resnick SA, et al.

Rheolytic catheter thrombectomy, balloon angioplasty, and direct recombinant tissue plasminogen activator thrombolysis of dural sinus thrombosis with preexisting hemorrhagic infarctions. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2004; 25: 1807–1811.

9) Khan SH, Adeoye O, Abruzzo TA, et al. Intracranial dural sinus thrombosis: novel use of a mechanical thrombectomy catheter and review of management strategies. *Clin Med Res.* 2009; 7: 157–165.

10) Adachi H, Mineharu Y, Ishikawa T, et al. Stenting for acute cerebral venous sinus thrombosis in the superior sagittal sinus. *Interv Neuroradiol.* 2015; 21: 719-723.

11) Shaikh H, Pukenas BA, McIntosh A, et al. Combined use of Solitaire FR and Penumbra devices for endovascular treatment of cerebral venous sinus thrombosis in a child. *J Neurointerv Surg.* 2015; 7: e10.

12) Mascitelli JR, Pain M, Zarzour HK, et al. Sinus thrombectomy for purulent cerebral venous sinus thrombosis utilizing a novel combination of the Trevo stent retriever and the Penumbra ACE aspiration catheter: the stent anchor with mobile aspiration technique. *J Neurointerv Surg.* 2016; 8: e24.

13) Velat GJ, Skowlund CJ, Waters MF, et al. Direct thrombectomy using the Penumbra thromboaspiration catheter for the treatment of cerebral venous sinus thrombosis. *World Neurosurg.* 2012; 77: 591. e15-e18.

14) Kim H, Kim SR, Park IS, et al. Treatment of the Superior Sagittal Sinus Thrombosis with the Mechanical Thrombectomy Using Stent-Retriever Device. *J Korean Neurosurg Soc.* 2016; 59: 518-520.

15) Mokin M, Lopes DK, Binning MJ, et al. Endovascular treatment of cerebral venous thrombosis: Contemporary multicenter experience. *Interv Neuroradiol.* 2015; 21: 520-526.

16) Siddiqui FM, Dandapat S, Banerjee C, et al. Mechanical thrombectomy in cerebral venous thrombosis: systematic review of 185 cases. *Stroke.* 2015; 46: 1263-1268.

17) Kulcsar Z, Marosfoi M, Berentei Z, et al. Continuous thrombolysis and repeated thrombectomy with the penumbra system in a child with hemorrhagic sinus thrombosis: Technical

note. *Acta neurochirurgica*. 2010; 152: 911-916.

18) Choulakian A, Alexander MJ. Mechanical thrombectomy with the penumbra system for treatment of venous sinus thrombosis. *J Neurointerv Surg*. 2010; 2: 153-156.

19) Blackham KA. Extensive dural sinus thrombosis: Successful recanalization with thrombolysis and a novel thrombectomy device. *J Neurosurg*. 2011; 114: 133-135.

20) Jankowitz BT, Bodily LM, Jumaa M, et al. Manual aspiration thrombectomy for cerebral venous sinus thrombosis. *J Neurointerv Surg*. 2013; 5: 534-538.

Figure 1

(A-C) MR Diffusion weighted image (MR-DWI) showed hyper intensity object which was suspicious of the thrombus from superior sagittal sinus (SSS) behind to right internal jugular vein (IJV) (arrow).

(D-E) Venous phase of right carotid angiogram showed complete occlusion from the superior sagittal sinus (SSS) to right transverse sinus (TS), and confluence was partial occluded.

Figure 2

(A) Solitaire-FR 6×30mm (double headed arrow) was deployed and continuous aspiration from 6Fr.cerulean DD6 (arrow).

(B) Removed clots on Solitaire.

(C) Removed clots from cerulean DD6.

(D~E) Final DSA showed left transverse sinus (TS) was complete recanalized, and right TS was partial recanalized, also venous congestion was improved.

Figure 3

(A~C) Follow up on 52 days after treatment, MR Diffusion weighted image (MR-DWI) showed disappearance of thrombus from superior sagittal sinus (SSS) behind to right internal jugular vein (IJV).

(D~E) Follow up on 7 days after treatment, DSA showed improve of anterograde sinus flow.

Figure 4

(A) MR Susceptibility weighted imaging (MR-SWI) showing marked venous congestion on right occipital lobe.

(B~C) DSA showing total occlusion of superior sagittal sinus (SSS) and right transverse sinus (TS), partial occlusion of left TS.(D) Solitaire-FR 6×30mm (double headed arrow) was deployed and continuous aspiration from 6Fr.cerulean DD6 (arrow).

(E) Removed clots from cerulean DD6.

(F) Removed clots on Solitaire-FR.

Figure 5

(A~B) Final DSA showed partial recanalization of superior sagittal sinus (SSS) and left transverse sinus (TS), also right cerebral venous congestion was improved.

(C) Follow up on 11 days after treatment, MR Susceptibility weighted imaging (MR-SWI) showed improve of right occipital venous congestion.

(D~ E) Follow up on 12 days after treatment, DSA showed improve of anterograde sinus flow from SSS to right TS.

Table 1

Summary of reported cases on embolectomy devices (Penumbra, Stent retriever).

Table 1

Summary of clinical finding recanalization and outcome of endovascular treatment devices.

Endovascular treatment devices	Reference	Age sex	Symptom	Location of thrombus	Result of recanalization	Complication	mRS at 3 months
Penumbra + stent	Raychev R 2014 ⁶	27 F	headache hemiparesis seizure	SSS	total	non	1
	Mokin M. 2015 ¹⁵	30 M	DOC	SSS~TS	total	non	2
	Mascitelli JR 2016 ¹²	17 F	proptosis chemosis hemiparesis	SSS~ bilateral SS	partial	non	unknown
Penumbra	Kulcsar Z 2010 ¹⁷	16 F	headache hemiparesis	left TS~ SS	partial	anemia	1
	Choulakian A 2010 ¹⁸	unknown	DOC	SSS	total	non	unknown
	Choulakian A 2010 ¹⁸	unknown	headache vomit	SSS~ right TS~ right IJV	total	non	1
	Choulakian A 2010 ¹⁸	unknown	iatrogenic SSS injury	SSS~ right TS	total	non	6
	Choulakian A 2010 ¹⁸	unknown	quadriplegia aphasia	SSS	total	non	0
	Blackham KA 2011 ¹⁹	30 F	headache double vision vomit	SSS straight sinus SS	total	non	0
	Velat GJ 2012 ¹³	21 F	DOC	SSS	total	non	0
	Jankowitz BT 2013 ²⁰	1-5 F	DOC	SSS~ bilateral TS	total	MCO	3
	Jankowitz BT 2013 ²⁰	55-60 F	DOC	right TS straight sinus	total	ICH	1
	Jankowitz BT 2013 ²⁰	55-60 M	dementia ataxia	straight sinus	total	non	1

	Jankowitz BT 2013 ²⁰	55-60 F	headache vomit dysarthria hemiparesis	left SS~ IJV	total	died	6
	Jankowitz BT 2013 ²⁰	65-70 F	headache weakness seizure	SSS~ right TS	total	non	2
	Jankowitz BT 2013 ²⁰	20-25 F	headache seizure vision change	SSS	total	ICH	1
	Liao W 2015 ⁵	29 M	headache vomit hemiparesis	SSS~ right TS	total	non	unknown
	Liao W 2015 ⁵	27 F	headache vomit hemiparesis	SSS	partial	non	0
stent	Froehler MT 2012 ⁴	24 F	headache left VI nerve palsy	SSS~ right TS	partial	non	0
	Kim H 2016 ¹⁴	27 M	headache seizure hemiparesis	SSS	partial	non	0

mRS: modified Rankin Scale

SSS: superior sagittal sinus

TS: transverse sinus

SS: sigmoid sinus

IJV: internal jugular vein

DOC: disturbance of consciousness

MCO: middle cerebral artery occlusion

ICH: intracranial hemorrhage

Figure 1

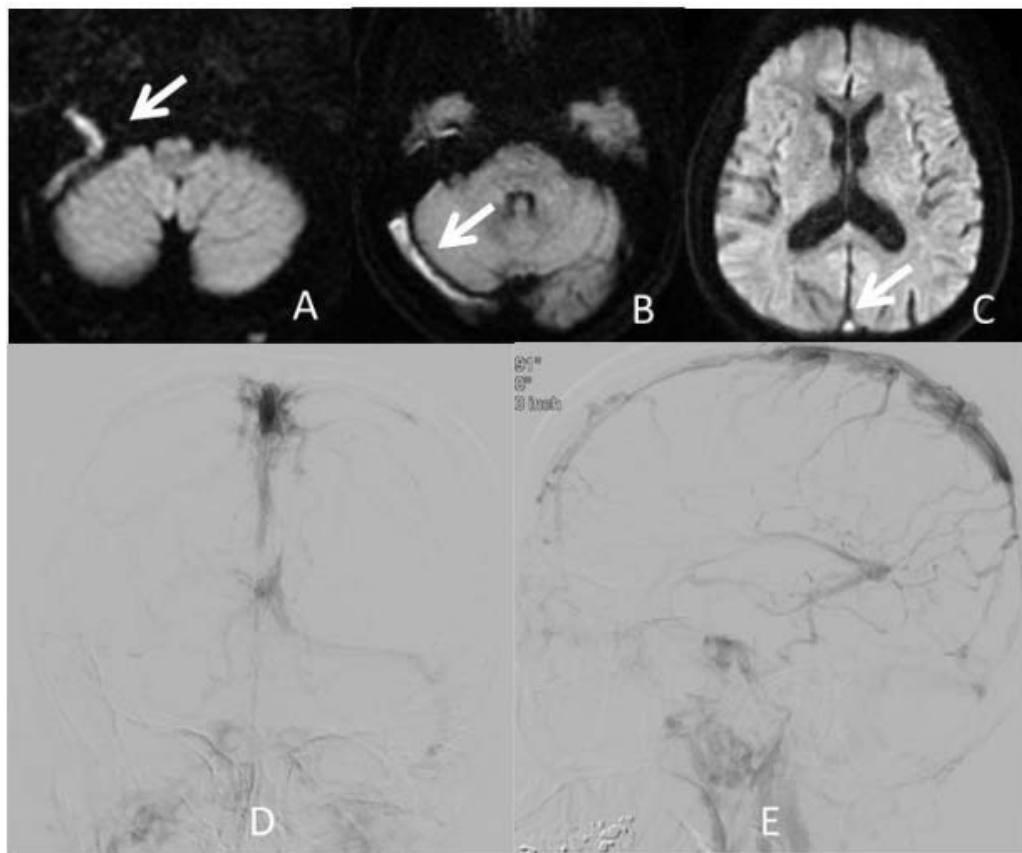


Figure 2

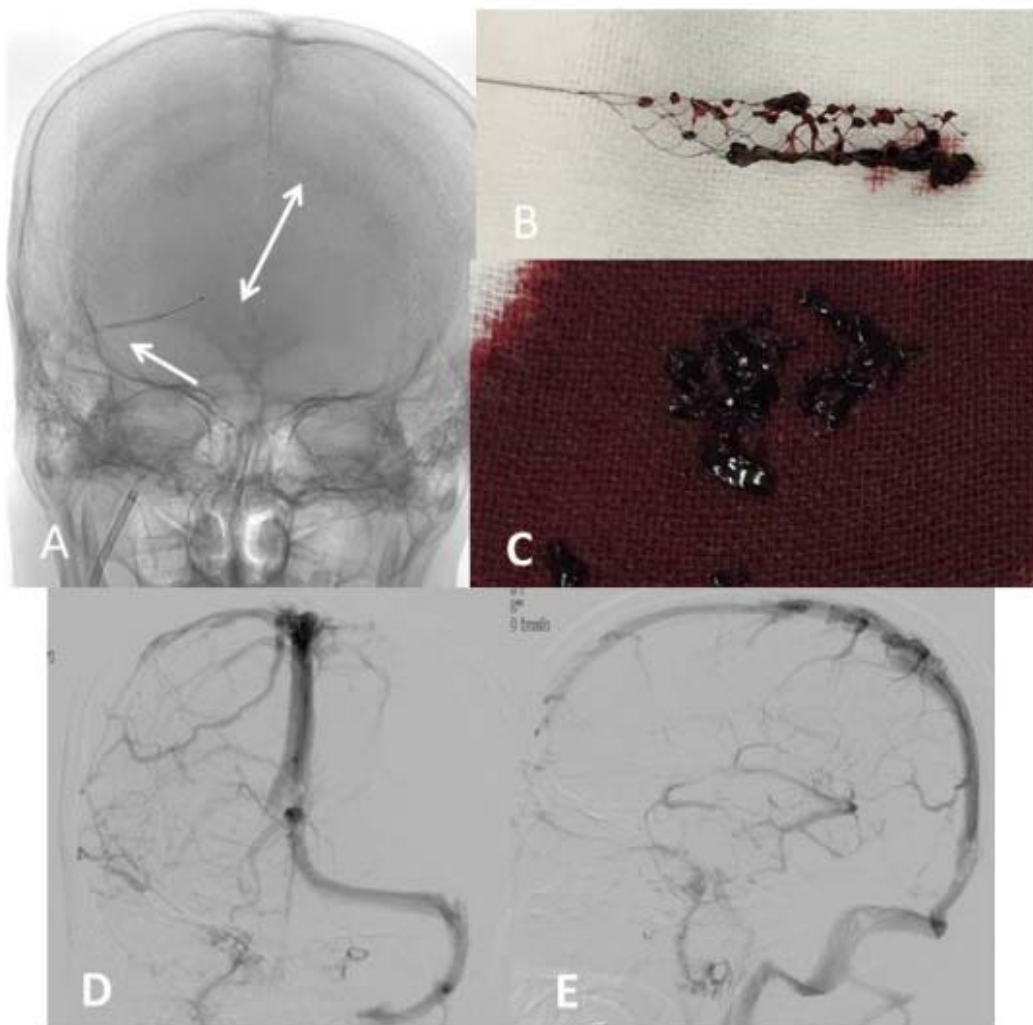


Figure 3

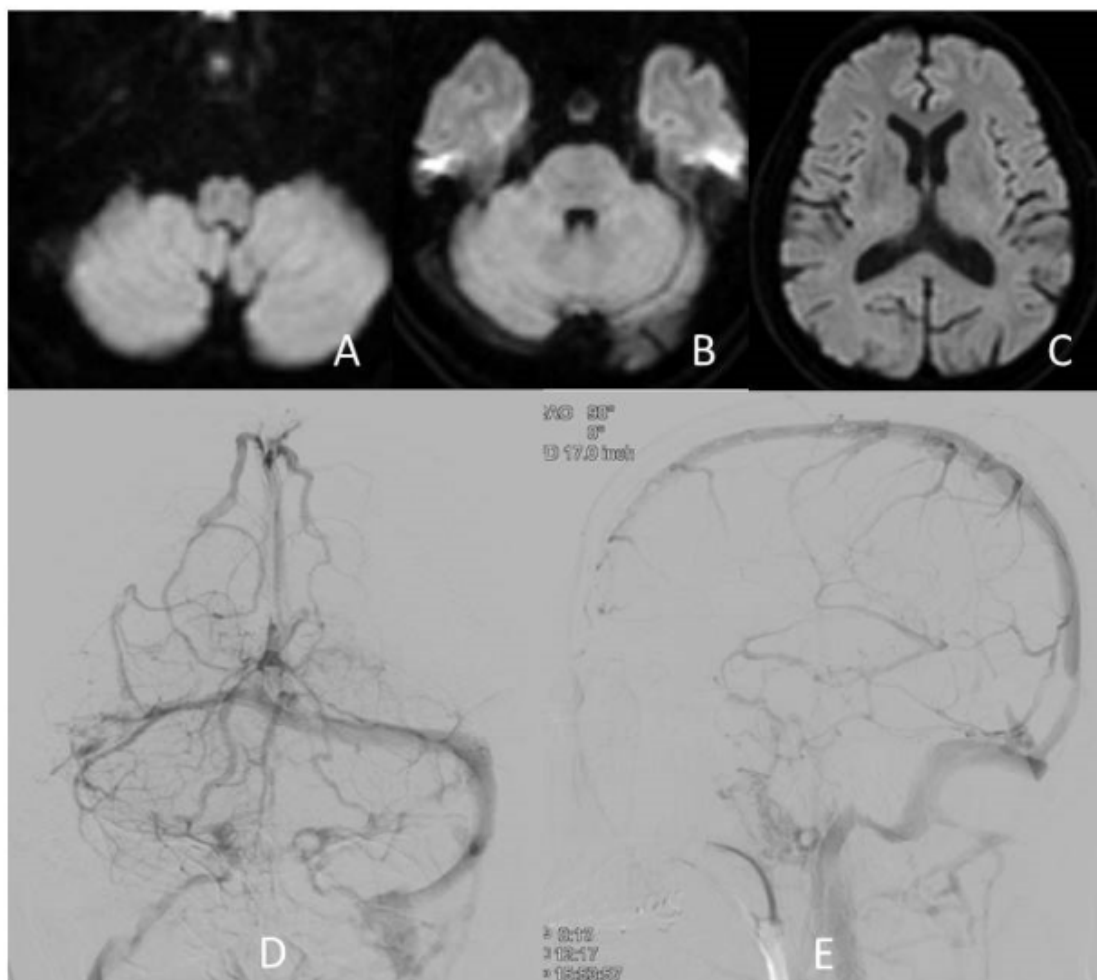


Figure 4

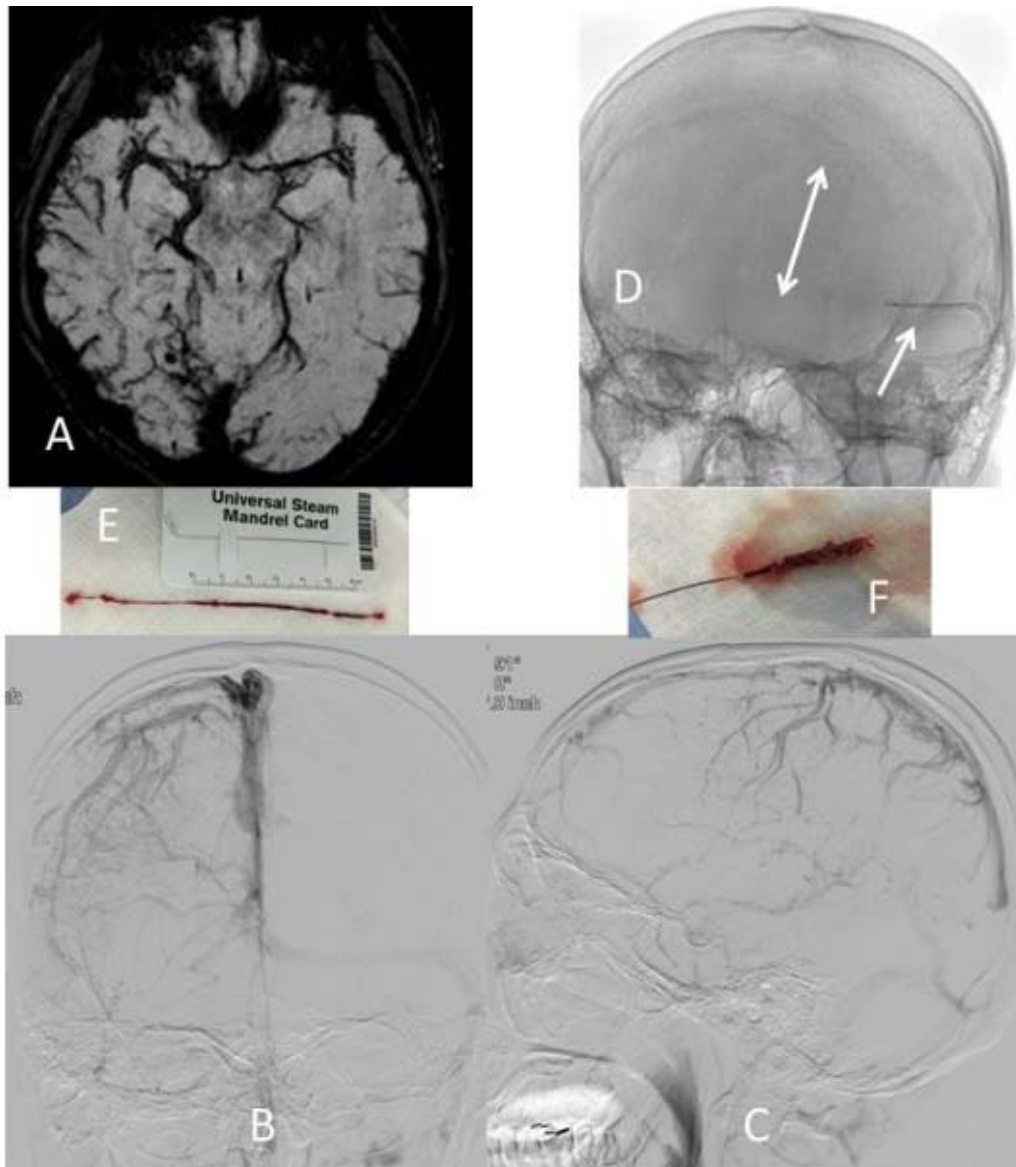


Figure 5

