

doi: 10.17116/neiro201781296-102

Хирургическая коррекция синдромов сосудистой компрессии черепных нервов

Проф. В.Н. ШИМАНСКИЙ, д.м.н. С.В. ТАНЯШИН, к.м.н. В.К. ПОШАТАЕВ

ФГАУ «Национальный научно-практический центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия

Ключевые слова: тригеминальная невралгия, гемифациальный спазм, языкоглоточная невралгия, сосудистая декомпрессия.

Surgical correction of cranial nerve vascular compression syndromes

V.N. SHIMANSKIY, S.V. TANYASHIN, V.K. POSHATAEV

Burdenko Neurosurgical Institute, Moscow, Russia

Keywords: trigeminal neuralgia, hemifacial spasm, glossopharyngeal neuralgia, vascular decompression.

Список сокращений

НТН — невралгия тройничного нерва
НЯН — невралгия языкоглоточного нерва
СРХ — стереотаксическая радиохирургия
ТМО — твердая мозговая оболочка
КР — клинические рекомендации

Клинические рекомендации (КР) — это актуальные систематически разработанные положения, созданные для того, чтобы помочь врачу в принятии решений относительно врачебной тактики в определенных клинических ситуациях, они содержат установки по проведению диагностических и скринирующих тестов, по объему медицинской и хирургической помощи и по другим аспектам клинической практики [1].

Цель составления КР — попытка в определенной степени стандартизировать практические вопросы диагностики и лечения заболеваний по всем разделам медицины, в том числе по нейрохирургии.

КР включают методы диагностики и лечения профильных заболеваний, уровни доказательности основных положений, лекарственные препараты с обозначением международного непатентованного названия, оценку информационных ресурсов, использованных для разработки документа. Все основные разделы КР («Общие сведения», «Диагностика», «Лечение») должны содержать уровни доказательности приводимых в данном разделе положений.

В КР могут использоваться различные шкалы уровней доказательности, например критерии, основанные на шкале уровней (категорий) доказательности Оксфордского центра доказательной медицины. По рекомендации Ассоциации нейрохирургов России в КР нейрохирургического профиля используется шкала «Стандарты — рекомендации — опции», в которой «стандарт» соответствует уровню доказательности класса А, «рекомендация» — уровню доказательности класса В и С, «опция» — уровню доказательности класса С.

Стандарты — общепризнанные принципы диагностики и лечения, которые рассматриваются как обязательная лечебная тактика. Большей частью это данные, подтвержденные наиболее доказательными исследованиями (1—2-го класса) — мультицентровыми проспективными рандомизированными либо результатами независимых крупных нерандомизированных проспективных или ретроспективных исследований, выводы которых совпадают.

Рекомендации — лечебные и диагностические мероприятия, рекомендованные к использованию большинством экспертов в данной области, рассмат-

риваемые как варианты выбора лечения в конкретных клинических ситуациях. Эффективность рекомендаций показана в исследованиях 2-го и реже 3-го класса доказательности, т.е. в проспективных нерандомизированных и крупных ретроспективных исследованиях. Для перехода этих положений в разряд стандартов необходимо их подтверждение в проспективных рандомизированных исследованиях.

Опции — основанные на небольших исследовательских работах 3-го класса доказательности варианты выбора, предлагаемые, но необязательные для исполнения, представляют, главным образом, мнение отдельных авторитетных в тех или иных вопросах экспертов или экспертных групп.

1. Синдромы компрессии черепных нервов

Невралгия тройничного нерва (НТН), или тригеминальная невралгия [G50.00, G53.80] — заболевание, которое проявляется в основном в возрасте старше 50 лет, характеризуется внезапными, мучительными болями в зоне иннервации тройничного нерва. Встречаемость: у 3—4 человек на 100 000 населения, в 1,5 раза чаще — у женщин [2].

Гемифациальный спазм (лицевой гемиспазм, болезнь Бриссо) [G51.30] — непроизвольные сокращения мышц половины лица, вызванные компрессией корешка лицевого нерва в зоне его выхода из ствола головного мозга.

Встречаемость: 0,8 случая на 100 000 населения в год. Возникает гемифациальный спазм чаще у женщин пожилого возраста.

Невралгия языкоглоточного нерва (НЯН) [G52.10] — встречается редко (в 70 раз реже, чем НТН).

Этиология и патогенез. Основной причиной возникновения истинной НТН является компрессия корешка тройничного нерва непосредственно у ствола головного мозга. Компрессия нерва в большинстве случаев вызывается артериальными и реже венозными сосудами [3—5]. Причиной симптоматической НТН могут быть опухоли (менингиома, невринома, дермоидная киста), сосудистые мальформации этой области.

Существует несколько предположений, объясняющих, почему компрессия V нерва около ствола мозга приводит к развитию тригеминальных болей. Гипотеза центрального происхождения боли оценивает НТН как подобие фокальной эпилепсии, к которой приводит раздражение ядер тройничного нерва. «Периферическая» гипотеза рассматривает приступы боли, как следствие, демиелинизации корешка нерва в зоне нейроваскулярного конфликта и повышенной его чувствительности к механическому давлению.

Наиболее адекватной является гипотеза о том, что на I этапе заболевания, вследствие постоянного раздражения чувствительной порции корешка трой-

ничного нерва, в месте ее вхождения в ствол головного мозга пульсирующим сосудом развивается демиелинизация нерва. В последующем постоянное раздражение тройничного нерва приводит к формированию в головном мозге «болевого системы» с низким порогом возбудимости [3, 4].

Основной причиной гемифациального спазма является компрессия лицевого нерва артерией, наиболее часто — передней нижней мозжечковой артерией, которая в ряде случаев проходит между слуховым и лицевым нервами в непосредственной близости от ствола головного мозга. Реже сосудистую компрессию вызывают дистопированные вертебральная, основная, задняя нижняя мозжечковая артерии [6].

При НЯН причиной болей становится сдавление корешка языкоглоточного нерва артериальным или венозным сосудом в непосредственной близости от ствола головного мозга [7].

Клиническая картина васкулярных компрессий черепных нервов

Для оценки выраженности болевого синдрома при НТН используют следующие шкалы: вербальную описательную шкалу оценки боли (Verbal Descriptor Scale), модифицированную лицевую шкалу боли (Faces Pain Scale), а также визуальную аналоговую шкалу (Visual Analogue Scale).

Для установления диагноза НТН используются диагностические критерии Международного общества головной боли (IHS, ICHD-II) [2].

2. Диагностика

Инструментальная диагностика

Во всех случаях подтверждением нейроваскулярного конфликта служит МРТ с T₂-взвешенными изображениями. МРТ в режимах FIESTA (более ранняя версия — DRIVE), а также 3D-T2-FSE — трехмерная взвешенная по T₂ быстрое спин-эхо (**рекомендация**). При симптоматической НТН в зависимости от вида и локализации васкулярного конфликта проведение МРТ преследует различные цели.

При идиопатической НТН, гемифациальном спазме и НЯН МРТ обеспечивает визуализацию топографии цистернальной части корешков тройничного, лицевого и языкоглоточного нервов и в подавляющем большинстве случаев визуализирует вид и расположение компримирующего сосуда.

При этом во всех случаях васкулярных конфликтов и в первую очередь в случаях симптоматической НТН, МРТ необходима для исключения или подтверждения локализации и вида объемного образования, как одной из возможных причин невралгии. Так, у 15% пациентов с классической НТН МРТ выявляет причину, отличную от нейроваскулярного конфликта (**опция**).

3. Формулировка диагноза и составление плана лечебных мероприятий

Классическая невралгия тройничного нерва

Стандарт постановки диагноза предполагает наличие четырех критериев.

1. Боли протекают в виде приступов, длящихся от нескольких секунд до 2 мин в областях лица, соответствующих зонам иннервации тройничного нерва.

2. По своему характеру боли внезапные, интенсивные, острые, похожие на «разряд тока», вызываются раздражением различных зон лица и полости рта при еде, разговоре, умывании, чистке зубов.

3. Приступы болей стереотипны для каждого пациента.

4. В межприступный период отсутствует неврологическая симптоматика.

5. Прием карбамазепина вызывает ослабление болей в дебюте заболевания.

Основным критерием для постановки диагноза **симптоматической НТН [G53.80]** является наличие органического поражения (опухоль, мальформация, эпидермоидная киста, рассеянный склероз), верифицированного по данным МРТ и при оперативном вмешательстве в области задней черепной ямки (**стандарт**).

Наиболее эффективным подходом к дифференциальному диагнозу между классической НТН и симптоматической НТН является исследование рефлексов тройничного нерва — стволых вызванных потенциалов (**рекомендация**).

Клинический симптомокомплекс односторонней гиперактивной дисфункции лицевого нерва выражен произвольными сокращениями мышц половины лица. Частота приступов и их выраженность крайне вариабельны, но, как правило, стереотипны для конкретного пациента.

Диагноз гемифациального спазма ставится на основании клинической картины заболевания (**стандарт**).

Клинические проявления НЯН: острая приступообразная боль, начинающаяся в корне языка или в миндалинах и распространяющаяся на небную занавеску, глотку, иррадиирующая в ухо, в нижнюю челюсть, в шею. Приступы боли могут провоцироваться движениями языка, глотанием, особенно при приеме горячей или холодной пищи. Болевой приступ длится до 2 мин. По характеру болевые пароксизмы имеют большое сходство с болевыми приступами при НТН; главное их отличие — иная зона распространения болевых ощущений.

Критерии для установления диагноза классической ЯН [2, 5]:

I. Пароксизмы боли длятся до 2 мин и имеют следующие характеристики:

1) боль всегда односторонняя;

2) распространяется в задней части языка, в области миндалин, глотки, или ниже уровня угла челюсти, или в области уха;

3) по своему характеру боли внезапные, интенсивные, острые, похожие на разряд тока;

4) вызываются проглатыванием, жеванием, разговором, кашлем, зеванием.

II. Приступы болей стереотипны для каждого пациента.

III. В межприступный период отсутствует неврологическая симптоматика.

IV. Боли не связаны с другим заболеванием (органическим поражением).

Диагноз НЯН ставится на основании клинической картины заболевания (**стандарт**).

4. Лечение

Консервативная терапия

Лечение НТН и НЯН всегда начинается с консервативной терапии, основой которой являются препараты карбамазепина. Его применение в дебюте истинной НТН приводит к регрессу болевого синдрома у 90% больных [8]. При этом чувствительность пациентов к различным модификациям карбамазепина вариабельна, поэтому относительная неэффективность одного препарата не говорит в пользу отказа от приема карбамазепина в других вариантах и комбинациях (**опция**). При адекватном подборе дозы и вида препарата карбамазепин может длительное время сдерживать прогрессию заболевания или приводить к длительным ремиссиям.

На протяжении лечения карбамазепином обязателен контроль накопления карбамазепина в крови (**стандарт**), осуществляемый не реже 1 раза в 3 мес. Однако на фоне длительного применения эффективность карбамазепина рано или поздно снижается, могут развиваться токсические поражения печени, почек, изменения клеточного состава крови, поэтому консервативная терапия при НТН и НЯН может рассматриваться только как временная, паллиативная лечебная методика (**опция**).

Эффективность лекарственной терапии при гемифациальном спазме крайне низкая. Более эффективной методикой являются избирательные инъекции ботулотоксина в мимические мышцы на стороне поражения, что ведет к парезу соответствующих мышц и на определенный период, зачастую длительный (до 5—12 мес), устраняет симптомы заболевания. Поэтому данный вид лечения может считаться адекватным на ранних стадиях заболевания (**опция**).

Хирургическое лечение

Васкулярная декомпрессия. Среди всех методов лечения НТН, гемифациального спазма, НЯН васкулярная декомпрессия черепных нервов как единственная патогенетически обоснованная является

методом выбора [8] при всех видах васкулярной компрессии черепных нервов (**стандарт**).

Показанием к хирургической васкулярной декомпрессии служат идиопатическая НТН, гемифациальный спазм, НЯН (**стандарт**).

Противопоказания к хирургической васкулярной декомпрессии:

- тяжелая сопутствующая патология, препятствующая проведению нейрохирургической операции;
- отказ пациента от хирургического вмешательства.

Оснащение операционной и подготовка персонала

При всех операциях удаления невринома слухового нерва должны быть соблюдены обязательные условия:

- оснащение операционной;
- применение интраоперационных технологий;
- достаточный уровень подготовки хирурга.

Стандартом оснащения операционной на сегодняшний день является:

- операционный микроскоп;
- микрохирургический инструментарий;
- высокоскоростные (электрические или пневматические дрели) с наличием алмазных фрез;
- монитор для интраоперационной идентификации лицевого нерва;
- комплексы контроля стволовых вызванных слуховых потенциалов, потенциала действия слуховых нервов;
- использование интраоперационных технологий;
- костно-пластическая трепанация кости черепа (**опция**);
- эндоскопическая ассистенция (**опция**);
- нейромониторинг корешков лицевого и слухового нервов (**опция**);
- герметизация ТМО (**стандарт**);
- применение фибрин-тромбинового клея (**опция**);
- герметизация воздухоносных ячеек сосцевидного отростка при помощи аутоотрансплантатов и/или искусственных биодеградирующих материалов (**опция**).

Подготовка персонала

По данным проведенного в 2012 г. в США метаанализа, квалификация хирурга, выполняющего конкретную операцию, а также количество пациентов с конкретной патологией, обращающихся в нейрохирургический стационар в течение года, являются основными факторами, достоверно влияющими на длительность пребывания пациента на стационарной койке и исход лечения. Поэтому проведение хирургической васкулярной декомпрессии необходимо осуществлять в крупных клиниках, которые

могут обеспечить ежегодное количество данного вида операций не менее 50 в год (**опция**), а уровень квалификации персонала, в первую очередь ведущего хирурга, должен основываться на не менее чем 3-летней специальной подготовке в клинике (отделении), специализирующейся на данном виде операций (**опция**).

Операция проводится под эндотрахеальным наркозом (**стандарт**).

Основной целью операции является механическое разъединение корешка пораженного нерва и компримирующего сосуда с имплантацией между ними демпфирующей прокладки из искусственного имплантата (**опция**).

Ввиду того что основной областью хирургических манипуляций является понтомедулярная цистерна, где на разных уровнях располагаются V—XII черепные нервы и где будет проводиться васкулярная декомпрессия соответствующего заболеванию нерва, основным хирургическим доступом служит ретросигмовидный субокципитальный (**рекомендация**).

Операция проводится в положении «полусидя» или «лежа» на операционном столе (**опция**). При этом лежащее положение предпочтительно, так как оно позволяет сократить объем наиболее частых интраоперационных осложнений — воздушной эмболии и пневмоцефалии.

Пациент лежит на операционном столе на спине, его голова расположена на подголовнике. Под плечом больного на стороне операции укладывается валик, обеспечивающий наклон туловища 30°. В таком положении голова пациента фиксируется в металлической скобе и поворачивается на 30° в противоположную от патологического процесса сторону с максимально возможным наклоном вперед. Лучший обзор достигается при положении сагиттального шва параллельно полу (**опция**).

Ретросигмовидный субокципитальный доступ производится в шейно-затылочной области ниже верхней выйной линии. Кожный разрез проводится параллельно ушной раковине таким образом, что верхняя его треть располагается выше линии проекции поперечного синуса, а нижняя треть — ниже уровня вырезки сосцевидного отростка. После рассечения мягких тканей и скелетирования затылочной кости накладывается фрезевое отверстие на 5 мм ниже астриона (**опция**).

Оптимальной является костно-пластическая трепанация с формированием трепанационного окна размером не более 20 мм в диаметре. В случае невозможности формирования костного лоскута и осуществления резекционной трепанации костный дефект в конце операции закрывается титановой пластиной (**опция**).

В зависимости от того, какой нерв компримирован, используются различные варианты формирова-

Критерии оценки качества медицинской помощи

№ п/п	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
Этап постановки диагноза			
1	Выполнен неврологический осмотр	Стандарт	A
2	Выполнен оториноларингологический осмотр	Стандарт	A
3	Выполнена МРТ головного мозга с контрастным усилением	Стандарт	A
4	Выполнена МРТ головного мозга в режиме FIESTA	Стандарт	A
Этап лечения. Наблюдение			
5	Выполнена консультация нейрохирурга (обследования с интервалом 6, 12, 24 мес)	Стандарт	A
6	Выполнен контроль уровня накопления крабамазепина в крови (не реже 1 раза в 3 мес)	Стандарт	A
Этап лечения. Хирургическое лечение			
7	Выполнен общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, общий белок, альбумин, общий билирубин, АЛТ, АСТ, ЛДГ, натрий, калий, хлор), общий анализ мочи	Стандарт	A
8	Выполнены анализы на особо опасные инфекции – RW, антитела к вирусам гепатита В и С, ВИЧ	Стандарт	A
9	Выполнены анализы свертывающей системы крови	Стандарт	A
10	Выполнена специализированная предоперационная подготовка	Опция	C
11	Операция выполнена в специализированной операционной	Стандарт	A
12	Операция выполнена микрохирургическим методом	Стандарт	A
13	Выполнена костно-пластическая трепанация	Рекомендация	B
14	Операция выполнена с использованием эндоскопической ассистенции	Опция	C
15	Операция выполнена с использованием интраоперационного нейрофизиологического мониторинга функции черепных нервов	Опция	C
16	Выполнено разобщение нейроваскулярного конфликта	Стандарт	A
17	Выполнена герметизация ТМО	Рекомендация	B
18	Отсутствие послеоперационной ликвореи	Рекомендация	B
Этап лечения. Лучевое лечение			
19	Выполнено радиохирургическое лечение	Рекомендация	B
Этап постлечебного наблюдения			
20	Выполнена консультация нейрохирурга (обследования с интервалом 6, 12, 24 мес)	Стандарт	A
21	Отсутствует необходимость противоболевой терапии	Стандарт	A

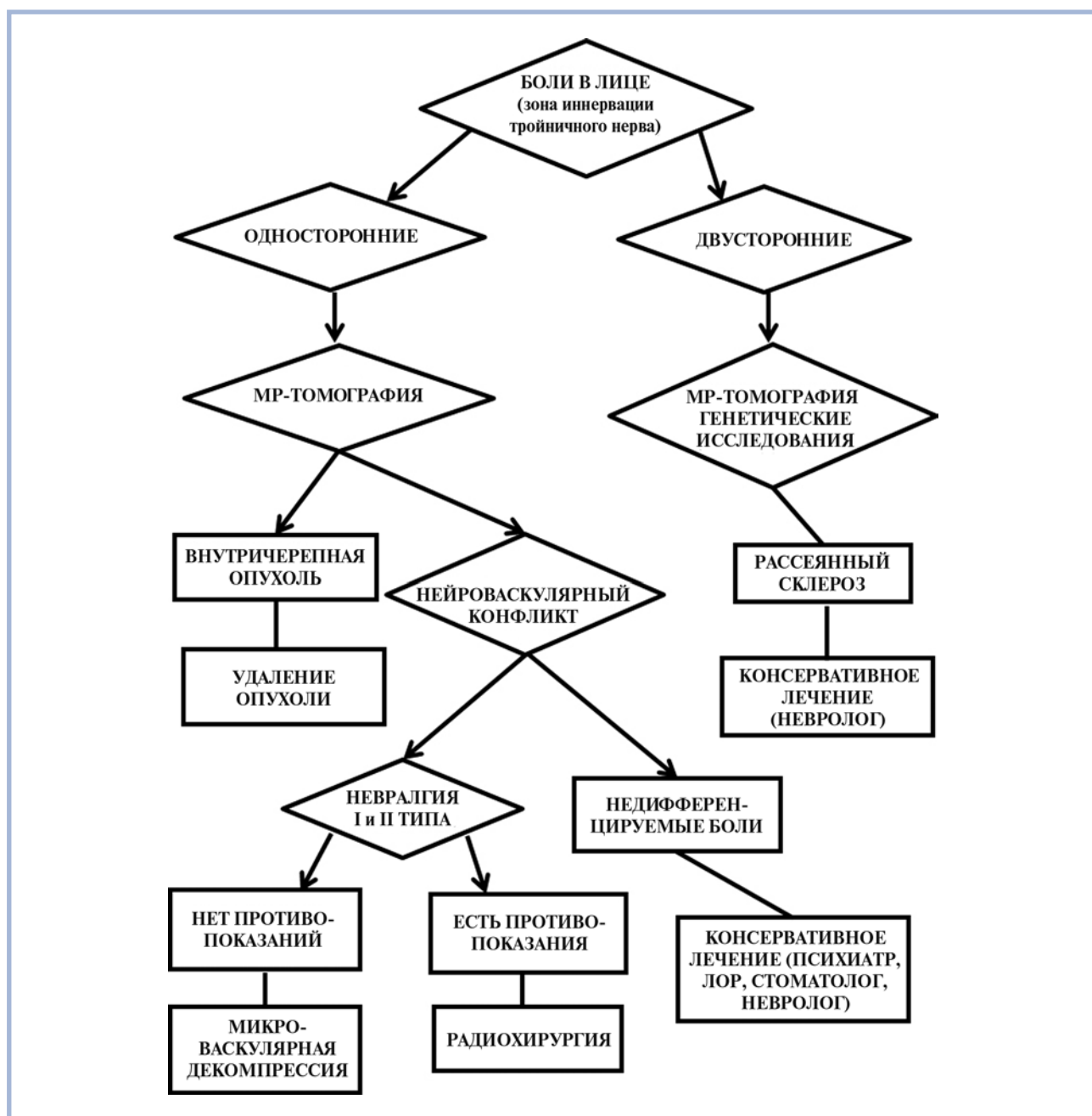
ния трепанационного окна. При васкулярной декомпрессии по поводу НТН выполняется трепанация размером 2×2 см с обязательным обнажением перехода сигмовидного синуса в поперечный (**опция**). При васкулярной декомпрессии лицевого нерва размеры трепанационного окна расширяются вниз для лучшей визуализации акустико-фациальной группы нервов (**опция**). При васкулярной декомпрессии языкоглоточного нерва трепанационное окно формируется в затылочной кости над переходом ее вертикальной части в горизонтальную (**опция**).

После вскрытия ТМО мозговое вещество гемисферы мозжечка смещается медиально и осуществляется препаровка понтомедуллярной цистерны на уровне пораженного нерва. После обнаружения об-

ласти нейроваскулярного конфликта артерия и корешок нерва разделяются и между ними укладывается искусственный имплантат (**опция**). В случае использования протектора (**опция**) последний формируется для наложения на компримирующий сосуд, но не на корешок нерва [9–11].

В настоящее время при осуществлении васкулярной декомпрессии широко используется эндоскопическая ассистенция (**опция**), позволяющая при уменьшении операционного поля значительно расширить область визуального контроля и минимизировать количество «слепых» зон [11].

Операционное поле заполняется стерильным физиологическим раствором, и производится послойная герметизация раны, включая ТМО, костный дефект и мягкие ткани (**стандарт**). Для гермети-



Алгоритм ведения пациентов с невралгией тройничного нерва.

зации ТМО допускается использование биodeградирующего материала (ТахоКомб, тахосил) и/или фибрин-тромбинового клея (опция).

При НТН регресс болей сразу после проведенной операции отмечают 99% пациентов. Регресс симптомов гемифациального спазма в послеоперационном периоде отмечают 85% больных. Среди всех методик у васкулярной декомпрессии отмечается наименьшее количество рецидивов. Так, у 64—74% пациентов отмечается купирование болевого синдрома на протяжении 10-летнего катамнеза, а риск повторного развития НТН составляет 1% — на

10 лет и 0,7% — на 20 лет. Также при васкулярной декомпрессии отмечается наименьший процент развития нарушений чувствительности на лице (1%) и дизестезий (0,3%). При развитии осложнений неврологического характера проводятся методы медицинской реабилитации в соответствии с общими принципами реабилитации нейрохирургических больных [9—11].

Деструктивные вмешательства применяются исключительно при идиопатической НТН. Спектр деструктивных вмешательств включает ризотомию, химио- или термокоагуляцию на различных отрезках

периферического отдела тройничного нерва, блокады концевых участков ветвей тройничного нерва [8]. Кратковременный эффект деструктивных вмешательств, утрата чувствительности на лице, высокий процент рецидивирования болевого синдрома привели к значительному сокращению количества деструктивных операций (до 90%) за последние 20 лет.

Фактически на сегодняшний день осуществление деструктивных операций при идиопатической НТН **не рекомендуется**.

Стереотаксическая радиохирургия (СРХ)

Малоинвазивной альтернативой оперативному лечению устойчивой к медикаментозному лечению НТН является радиохирургия. Для достижения эффекта к корешку тройничного нерва на расстоянии 3—8 мм от ствола мозга до входа в меккелеву полость подводят дозу до 90 Гр в изоцентре (**рекомендация**).

Показаниями к применению СРХ являются:

- отягощенный соматический статус;
- категорический отказ пациента от хирургического вмешательства.

Применение СРХ обосновано неинвазивностью методики, что существенно снижает вероятность осложнений, однако в целом методика имеет меньшую эффективность и большее количество рецидивов среди трех методов. Так, отсутствие болевого синдрома отмечается у 57—60% пациентов в течение 1 года и снижается до 34—41% к 3-му году послеоперационного наблюдения.

Алгоритм ведения пациентов с невралгией тройничного нерва представлен **на рисунке**.

Приводим критерии оценки качества медицинской помощи.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон №323-ФЗ от 21.11.11 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
Доступно по: <http://www.rosminzdrav.ru/documents/7025-federalny>
Ссылка активна на 12.12.16
2. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders. 2nd edition. *Cephalalgia*. 2004;24:1-150.
3. Dandy WE. Section of sensory root of the trigeminal nerve at the pons. *Bull Johns Hopkins Hosp*. 1925;36:105.
4. Jannetta PJ. Observation on the etiology of trigeminal neuralgia, hemifacial spasm, acoustic nerve dysfunction and glossopharyngeal neuralgia: Definitive microsurgical treatment and results of 117 patients. *Neurochirurgia (Stuttg)*. 1977;20:145-154.
doi: 10.1212/01.wnl.0000326598.83183.04
5. Gronseth G, Cruccu G, Alksne J, Argoff C, Brainin M, Burchiel K, Nurmikko T, Zakrzewska JM. Practice parameter: The diagnostic evaluation and treatment of trigeminal neuralgia (an evidence-based review). *Neurology*. 2008;71:1183-1190.
doi: 10.1212/01.wnl.0000326598.83183.04
6. Barker FGII, Jannetta PJ, Bissonette DJ, Sields PT, Larkins MV, Jho HD. Microvascular decompression for hemifacial spasm. *J Neurosurg*. 1995;82:201-210.
7. Ferroli P, Fioravanti A, Schiariti M, Tringali G, Franzini A, Calbucci F, Broggi G. Microvascular decompression for glossopharyngeal neuralgia: a long-term retrospective review of the Milan—Bologna experience in 31 consecutive cases. *Acta Neurochir (Wien)*. 2009;151(10):1245-1250.
doi: 10.1007/s00701-009-0330-5
8. Wang D, Ouyang D, Englot D, Rolston J, Molinaro A, Ward M. Trends in surgical treatment for trigeminal neuralgia in the United States of America from 1988 to 2008 (Evidence-based review). *J Clinical Neuroscience*. 2013;20:1538-1545.
doi: 10.1016/j.jocn.2012.12.026
9. Коновалов А.Н., Махмудов У.Б., Шиманский В.Н., Тяншин С.В., Пронин И.Н., Лебедева М.А. Васкулярная декомпрессия в лечении невралгии тройничного нерва — опыт лечения первых 140 больных. *Вопросы нейрохирургии*. 2008;3:3-8.
10. Шиманский В.Н., Карнаузов В.В., Сергиенко Т.А., Пошатаев В.К., Семенов М.С. Эндоскопическая ассистенция при одномоментном удалении менингиомы задней черепной ямки и васкулярной декомпрессии корешка тройничного нерва. *Вопросы нейрохирургии*. 2011;4:70-74.
11. King WA, Wackym PA, Sen C, Meyer GA, Shiau J, Deutsch H. Adjunctive use of endoscopy during posterior fossa surgery to treat cranial neuropathies. *Neurosurgery*. 2001;49:108-115.