

Ekstrakranijinės-intrakranijinės jungties operacijos galimybės ir dažnis ištikus išeminiam insultui miego arterijos baseine

Extracranial-intracranial bypass operations in cases of ischemic events of the brain

Kęstutis Laurikėnas

Vilniaus universiteto Neuroangiochirurgijos centras, Vilniaus greitosios pagalbos universitetinės ligoninės Kraujagyslių chirurgijos skyrius, Šiltnamių g. 29, LT-2043 Vilnius
El. paštas: kestitis.laurikenas@vgpul.lt

Įvadas / tikslas

Šiuo metu pasaulinėje medicinos literatūroje raginama atlikti naujus ekstrakranijinės-intrakranijinės jungties operacijų veiksmingumo tyrimus, siekiant nurodyti aiškesnes šių operacijų indikacijas. Darbo tikslas buvo išsiaiškinti, kokiai daliai ligonių, sergančių išeminiiais galvos smegenų sutrikimais, instrumentinių tyrimų būdu randama užakusi vidinė miego arterija arba susiaurėjusi *a. cerebri media*, ir kokiam šių ligonių skaičiui įmanoma atlikti ekstrakranijinės-intrakranijinės jungties operaciją.

Ligoniai ir metodai

2000 metais VGPUL gydyta 418 ligonių, kuriems buvo išeminis kraujotakos sutrikimas miego arterijos baseine. Po detalaus klinikinio ir instrumentinio ištyrimo operuoti 95 ligoniai (23 % visų neembolinio tipo išeminių kraujotakos sutrikimų miego arterijos baseine).

Rezultatai

Hipoperfuzinio tipo išeminis insultas miego arterijos baseine ištiko 25 % ligonių iš visų 1677 smegenų kraujotakos nepakankamumu sergančių ligonių, gydytų stacionare. Iš 418 ligonių 385 (92 %) diagnozuotas išeminis insultas ir tik 33 ligoniams (8 %) – praeinantys kraujotakos sutrikimai miego arterijos baseine. Iš 418 ligonių chirurginis gydymas taikytas 95 (23 %) ligoniams. Tačiau patomorfologiniai miego arterijos ir jos šakų pokyčiai rasti net 183 (44 %) ligoniams iš 418, sergančių kraujotakos sutrikimais miego arterijos baseine. Ekstrakranijinės-intrakranijinės jungties operacija atlikta 12 ligonių (12,6 % visų miego arterijos rekonstrukcinių operacijų), iš jų 7 ligoniams miego arterija buvo užakusi kakle, 5 ligoniams diagnozuotas *a. cerebri media* užakimas arba kritinė stenozė, be to, 9 ligoniai sirgo išeminiu insultu ir 3 ligoniams buvo praeinantys kraujotakos sutrikimai (TIA).

Išvados

Dauguma ligonių, kuriems yra praeinantys išeminiai kraujotakos sutrikimai miego arterijos baseine, yra gydomi ambulatoriškai, reikiamai neištiriami arba iš viso liga nedidėja. Todėl galima teigti, jog Lietuvoje miego arterijos patologija yra užleista.

Prasminiai žodžiai: ekstrakranijinė-intrakranijinė jungtis, išeminis insultas, miego arterijos užakimas, chirurginis gydymas.

Background

Surgical correction of insufficient collateral circulation in cases of internal carotid artery occlusion first was postulated in 1951 by C. M. Fisher. The operative technique of M. G. Yasargil, using the superficial temporal artery as a bypass, is now the most successful surgical operation for cerebral revascularisation. The establishment of extra-intracranial arterial bypass surgery is based on the fact that nature itself in cases of stenosis or occlusion of internal carotid artery creates such a bypass, usually using the ophthalmic artery. But sometimes the patients could benefit from extra-intracranial bypass operation. Our retrospective study discovered a good number of neurologically successful extra-intracranial operations which have been performed in a large number of stroke patients.

Results

In the Vilnius Emergency Hospital we treated 418 patients with hemispheric stroke (with carotid or middle cerebral artery stenosis or occlusions). Neurologically deteriorated patients with large ischemic changes on CT were treated conservatively. After CT, TCD, Duplex and angiographic investigations we performed 83 carotid endarterectomies (20% of all patients) and only 12 extracranial-intracranial bypasses (3% of all patients) with good postoperative outcomes.

Conclusions

Good postoperative results were obtained only after a meticulous clinical preoperative selection of stroke patients. Extra-intracranial bypass was suitable in only about 3 per cent of nonembolic hemispheric stroke patients.

Keywords: extracranial-intracranial bypass, carotid artery occlusion, stroke, surgical treatment

Įvadas

Miego arterijos susiaurėjimas ir užakimas yra dažniausia kraujotakos sutrikimo (praeinančių kraujotakos sutrikimo priepuolių ir įvairaus sunkumo laipsnio išeminio insulto) didžiųjų galvos smegenų pusrutulių srityje priežastis. Paprastai miego arterija užanka dėl aterosklerozės. Arterijos endotelio pažeidimas, uždegiminė reakcija, lipidų, trombocitų, fibrino sankaupos formuoja aterosklerozinę plokštelę ir tai yra pagrindinė „miego arterijos ligos“ patogenezės priežastis. Iš visų insultų miego arterijos baseino hipoperfuzija sudaro 20 % atvejų. Tipiniai neurologiniai simptomai (kalbos sutrikimas, hemiparezė, periodinis vienpusis aklumas) paprastai nerodo, ar miego arterija yra susiaurėjusi, ar jau užakusi. Todėl tiksliai diagnozei nustatyti būtini šiuolaikiniai tyrimo metodai: kaklo arterijų dvigubas skenavimas, transkranijinė doplerometrija, kompiuterinės tomografijos ir magnetinio rezonanso angiografija, kateterizacinė angiografija. Tik šių tyrimų duomenys leidžia identifikuoti miego arterijos baseino hipoperfuzijos laipsnį, tiksliai nustatyti, kuri vidinės miego arterijos dalis yra užakusi arba susiaurėjusi ir koks yra to susiaurėjimo dydis [1, 2, 3, 4, 5].

Jau praėjusio šimtmečio pradžioje, atsiradus angiografijai, išeminio insulto atvejais buvo nustatyti miego arterijų pokyčiai. Tačiau tik prieš 52 metus neurologas C. M. Fisheris pirmasis aiškiai įrodė, kad ekstrakranijinės miego arterijos dalies aterosklerozė yra tiesioginė galvos smegenų išemijos priežastis, ir paskelbė, jog chirurginis miego arterijos susiaurėjimo pašalinimas yra viena iš sėkmingo išeminio insulto gydymo sąlygų [6]. Šiandien jau baigti didžiuliai tarptautiniai jungtiniai tyrimai, kurie įrodė, jog C. M. Fisheris buvo teisus. Tai NASCET (*North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial*), ECST (*European Carotid Surgery Trial*), ACAS (*Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study*), VACSP (*Veterans Affairs Cooperative Studies Program*) ir kt. [1].

Ypatinga galvos smegenų revaskuliarizacijos problema iškyla tada, kai angiografijos metu randama užakusi miego arterija arba susiaurėjusios intrakranijinės arterijos ir miego arterijos endarterektomija jau negalima. Užakus miego arterijai išeminis insultas įvyksta iki 52 % atvejų [7]. Vienintelį galvos smegenų revaskuliarizacijos būdą sugalvojo šveicarų neurochirurgas M. G. Yasargilas, pasiūlęs operacijos metu suformuoti ekstrakranijinę-in-

trakranijinę jungtį tarp *a. temporalis* ir *a. cerebri media* stambiųjų šakų [8]. Operacija paplito, tačiau šis gydymo metodas ilgainiui sukėlė nemažai diskusijų, ar tikslinga jį taikyti ligoniams, kuriems yra ryški ir sena židininė neurologinė simptomatika, dideli išemijos židiniai galvos smegenyse. Be to, nustatyta, jog ekstrakranijinė-intrakranijinė jungtis nesumažina ligonių mirštamumo pooperaciniu laikotarpiu [1, 9].

Todėl šiuo metu pasaulinėje medicinos literatūroje raginama atlikti naujus ekstrakranijinės-intrakranijinės jungties operacijų veiksmingumo tyrimus, siekiant nurodyti aiškesnes šių operacijų indikacijas [1, 9].

Kadangi Vilniaus greitosios pagalbos universitetinės ligoninės Neuroangiokirurgijos centre atliekama gana griežta ligonių atranka ekstrakranijinės-intrakranijinės jungties operacijoms, mūsų darbo tikslai buvo išsiaiškinti, kokiai daliai ligonių, sergančių išeminiais galvos smegenų sutrikimais, instrumentinių tyrimų būdu randama užakusi vidinė miego arterija arba susiaurėjusi *a. cerebri media*, ir kokiam šių ligonių skaičiui įmanoma atlikti ekstrakranijinės-intrakranijinės jungties operaciją.

Ligoniai ir metodai

2000 metais visapusiškai ištirti 1677 nuo galvos smegenų išemijos VGPUL stacionaruose gydyti ligoniai. Maždaug tiek ligonių gydymui nuo galvos smegenų išemijos hospitalizuojama ir vėlesniais metais. Visiems ligoniams atliktas kaklo arterijų dvigubas skenavimas, o sergantiems insultu arba praeinančiais kraujotakos sutrikimais miego arterijos baseine ligoniams atliktos 178 angiografijos. 128 ligoniams daryta galvos kompiuterinė tomografija smegenų išeminiam židiniui patvirtinti ir jo dyžiui bei tiksliai lokalizacijai nustatyti. *A. cerebri media* kraujotakai įvertinti 50 ligonių atlikta transkranijinė doplerometrija. 418 ligonių iš 1677 (25 %) diagnozuotas įvairių formų galvos smegenų kraujotakos sutrikimas miego arterijos baseine. Kardioembolinės genezės kraujotakos sutrikimai į šį tyrimą neįtraukti.

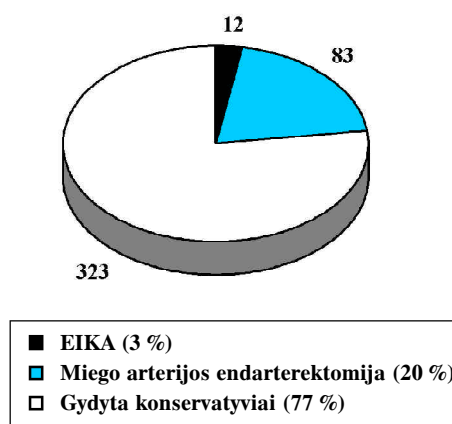
Po detalaus klinikinio ir instrumentinio ištyrimo operuoti 95 ligoniai (23 % visų neembolinio tipo išeminių kraujotakos sutrikimų miego arterijos baseine atvejų): atliktos 83 (87,4 %) vidinės miego arterijos endarterektomijos ir 12 (12,6 %) ekstrakranijinių-intrakranijinių jungčių tarp paviršinės smilkinio ir vidurinės galvos sme-

genų arterijų po kraniotomijos smilkinio srityje (1 pav.). Po operacijos nė vienas ligonis nemirė.

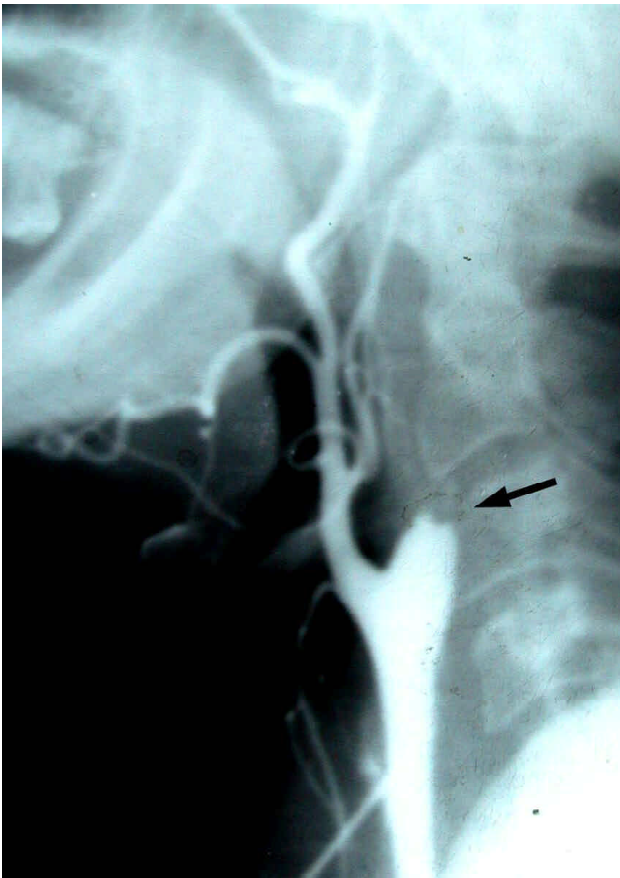
Rezultatai ir jų aptarimas

Išeminio tipo kraujotakos sutrikimai miego arterijos baseine diagnozuoti 418 iš 1677 ligonių ir sudarė 25 % visų ligonių, gydytų stacionare nuo galvos smegenų išeminių pažeidimų. Tai yra tris kartus mažiau nei ligonių, kuriems yra išeminio tipo kraujotakos sutrikimai vertebrobaziliniame baseine. Šį faktą galėtume aiškinti tikrai tuo, jog praeinantys miego arterijų kraujotakos sutrikimai, beveik visada sudarantys prielaidas insulto pradžiai, pasireiškia daug lengvesne neurologine simptomatika (trumpalaikiu rankos ir kojos tirpimu, kalbos, vienos akies regėjimo sutrikimais), kuri paprastai ir negydant greitai praeina ligoniui nespėjus suvokti, kas iš tikrųjų įvyko. Vertebrobazilinės kraujotakos nepakankamumo simptomatika yra daug ryškesnė: svaigsta galva, pykina, dvejinasi akyse, gali net sutrikti sąmonė, ir daugelis ligonių atvyksta patys arba siunčiami stacionariniam gydymui.

Nuo insulto miego arterijos baseine ir smegenų kraujotakos nepakankamumo gydyti 385 (92 %) ligoniai iš 418. Tik 33 (8 %) ligoniai hospitalizuoti dėl praeinančių kraujotakos sutrikimų miego arterijos baseine. Mūsų nuomone, tokia situacija yra labai bloga, nes praeinančių kraujotakos sutrikimų stadijos tiek tinkamas konservatyvus, tiek chirurginis gydymas yra daug veiksmingesnis. Šiais atvejais ypač padeda chirurginė antrinė in-



1 pav. EIKA ir endarterektomijos operacijų dalis gydant išeminius kraujotakos sutrikimus miego arterijos baseine (418 atvejų)



2 pav. Vidinės miego arterijos užakimas kakle (angiograma)

sulto profilaktika, kai profilaktiškai pašalinama miego arterijos spindį siaurinti aterosklerozinė plokštelė. Ligonis dažniausiai išgydomas nuo praeinančių kraujotakos sutrikimų miego arterijos baseine, ilgam užtikrinama insulto profilaktika ir labai svarbu, kad miego arterija apsaugoma nuo užakimo. Deja, daugeliui mūsų ligonių jau teko gydyti įvykusį išeminį insultą miego arterijos baseine. Ta pati situacija būdinga ir operuotų ligonių grupei: 77 (81 %) ligoniams iš 95 prieš operaciją kliniškai jau buvo diagnozuotas išeminis insultas miego arterijos baseine.

Instrumentiniais tyrimais aiški miego arterijos ir jos šakų patologija, sukėlusį galvos smegenų išemiją miego arterijos baseine, nustatyta 183 (44 %) ligoniams iš 418. Vidinės miego arterijos užakimas (2 pav.) diagnozuotas 50 (27 %) ligonių, hemodinamiškai reikšminga vidinės miego arterijos stenozė (3 pav.) – 128 (70 %) ligoniams,

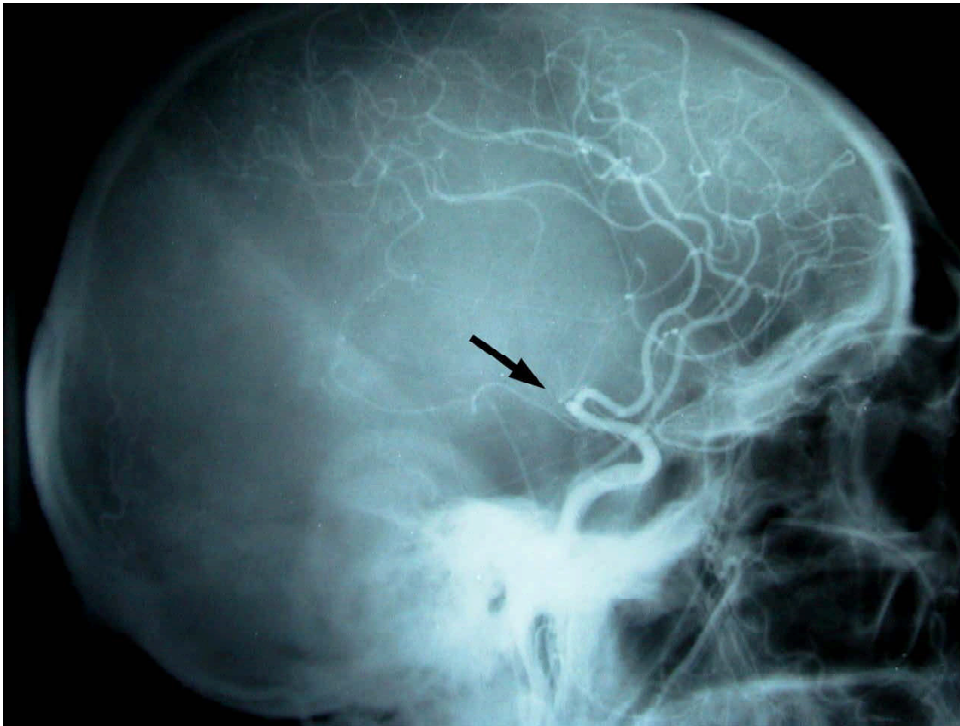


3 pav. Vidinės miego arterijos susiaurėjimas kakle (angiograma)

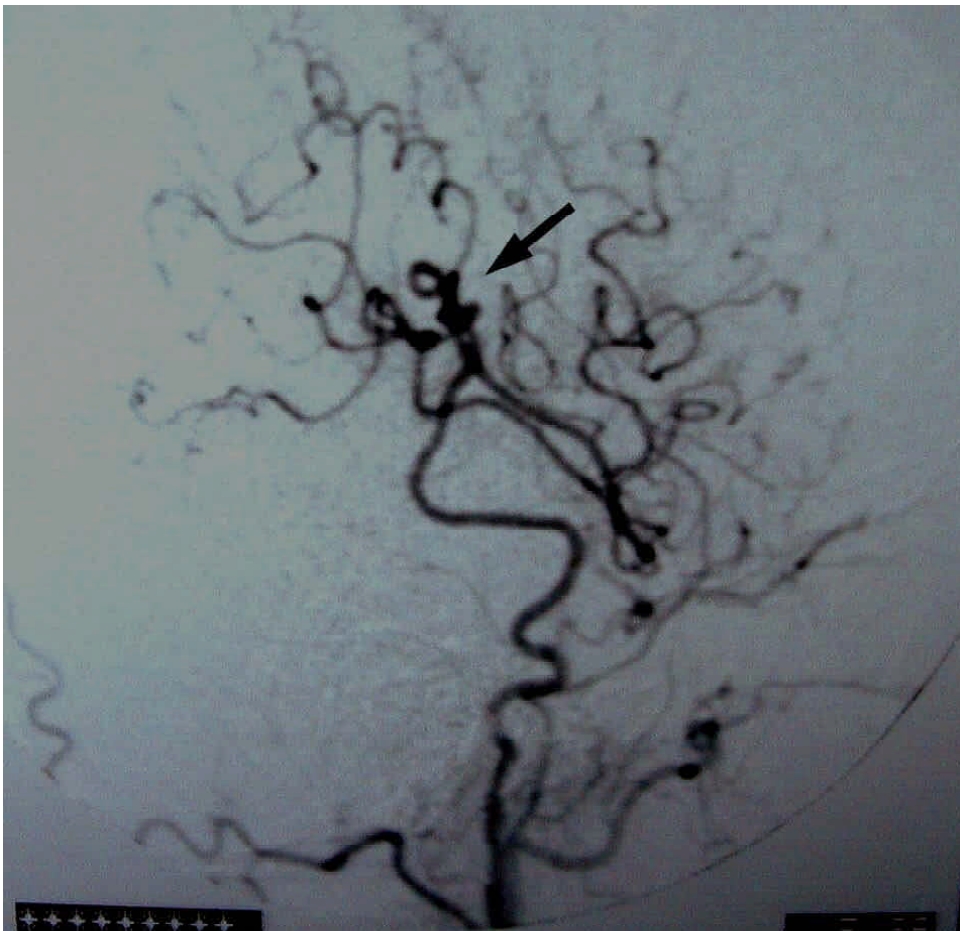
vidurinės galvos smegenų arterijos užakimas arba kritinio laipsnio susiaurėjimas (4 pav.) – 5 (3 %) ligoniams.

Ekstrakranijinė-intrakranijinė jungtis tarp paviršinės smilkinio ir vidurinės galvos smegenų arterijų (5 pav.) atlikta 12 (12,6 %) ligonių iš 95 operuotųjų. Šioje operuotųjų grupėje insultu sirgo 9 ligoniai iš dvylikos. Miego arterijos užakimas kakle diagnozuotas 7 ligoniams iš 12, o vidurinės galvos smegenų arterijos užakimas arba jam artimas kritinis susiaurėjimas – 5 ligoniams.

Lyginant su išsivysčiusių pasaulio šalių praktika, Lietuvoje ekstrakranijinių-intrakranijinių jungčių operaci-



4 pav. Vidurinės galvos smegenų arterijos užakimas kaukolės ertmėje (angiograma)



5 pav. Ekstrakranijinė-intrakranijinė jungtis tarp paviršinės smilkinio arterijos (*a. temporalis superficialis*) ir vidurinės galvos smegenų arterijos (*a. cerebri media*). Matyti, jog per *a. temporalis* krauju aprūpinamas *a. cerebri media* baseinas (angiograma)

jų skaičius, tenkantis vidinės miego arterijos kakle endarterektomijų skaičiui (12,6 %), yra per didelis. Pavyzdžiui, JAV Klyvlendo klinikų duomenimis, ekstrakranijinių-intrakranijinių jungčių operacijos atliekamos beveik tris kartus rečiau nei pas mus ir sudaro tik apie 5 % bendro miego arterijos rekonstrukcinių operacijų skaičiaus. Todėl galima teigti, jog dėl geresnės ambulatorinės diagnostikos miego arterijos susiaurėjimai JAV diagnozuojami palyginti anksti ir, laiku operuojant, išvengiama vidinės miego arterijos užakimo ir visų iš to išplaukiančių neurologinių padarinių.

Išvados

1. Išeminiai kraujotakos sutrikimai miego arterijos baseine sudaro tik 25 % visų galvos smegenų kraujotakos sutrikimų, gydytų Vilniaus greitosios pagalbos universitetinės ligoninės Neuroangiochirurgijos centre. Tai yra mažas procentas, todėl galima teigti, jog dauguma ligonių, kuriems yra praeinantys išeminiai kraujotakos sutrikimai miego arterijos baseine, yra gydomi ambulatoriškai, reikiama neištiriami arba iš viso liga neatpažįstama.

2. Išeminis insultas diagnozuotas 385 (92 %) iš 418 ligonių, atvykusių į stacionarą dėl kraujotakos sutrikimų miego arterijos baseine. Tai yra labai didelis skai-

čius. Jis rodo, kad praeinantys kraujotakos sutrikimai miego arterijos baseine, kurie beveik visada sudaro prielaidas išeminiam insultui, yra ambulatoriškai neatpažįstami arba gydomi netinkamai.

3. Instrumentiniais tyrimais aiškius patologinius miego arterijos spindžio pokyčius pavyko nustatyti tik 183 (44 %) iš 418 ligonių, kuriems buvo išeminiai neemboliniai kraujotakos sutrikimai miego arterijos baseine.

4. Kruopščiai įvertinus klinikinius ir instrumentinių tyrimų duomenis, chirurginis gydymas taikytas tik 95 (23 %) iš 418 ligonių, sergančių išeminiais kraujotakos sutrikimais miego arterijos baseine.

5. Ekstrakranijinės-intrakranijinės jungties operacijos atliktos 12 (3 %) iš 418 ligonių, hospitalizuotų dėl galvos smegenų neembolinės išemijos miego arterijos baseine, ir sudarė 12,6 % visų miego arterijos rekonstrukcijų. Taigi tam, kad pagal mūsų nustatytus kriterijus atliktume 12 tokių operacijų, reikėjo detalai ištirti 418 ligonių, kuriems sutrikusi miego arterijos kraujotaka. Pagal pasaulinę praktiką šių operacijų skaičius turėtų būti bent tris kartus mažesnis. Todėl galima teigti, jog Lietuvoje miego arterijos patologija yra užleista, nes ambulatoriškai dėl įvairių priežasčių reikiama neištiriami šios arterijos būklė.

LITERATŪRA

1. Sacco RL. Extracranial carotid stenosis. *N Engl J Med* 2001; 15: 1113–8.

2. Kim GE, Lee JH, Cho YP. Can carotid endarterectomy improve metabolic status in patients with internal carotid artery lesion? *J Vasc Surg* 2002; 36: 646–648.

3. Hendrikse J, Eikelboom BC, Grond J. Magnetic resonance angiography of collateral compensation in internal carotid artery stenosis. *J Vasc Surg* 2002; 36: 799–805.

4. Filis KA, Arko FR, Johnson BL. Duplex ultrasound criteria for defining the severity of carotid stenosis. *Ann Vasc Surg* 2002; 16: 413–421.

5. Nielsen MY, Sillesen HH, Jorgensen LG. The haemodynamic effect of carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002; 24: 53–58.

6. Fisher CM, Gore I, Okabe N. Atherosclerosis of the carotid and vertebral arteries – extracranial and intracranial. *J Neuro-pathol Exp Neurol* 1965; 24: 455–476.

7. Faught WE, Bemmelen PS, Mattos MA. Presentation and natural history of internal carotid artery occlusion. *J Vasc Surg* 1993; 18: 512–524.

8. Karasawa J, Touho H, Ohnishi H. Long-term follow-up study after extracranial-intracranial bypass surgery for anterior circulation ischemia. *J Neurosurg* 1992; 77: 84–89.

9. Haase J. Current state of EC-IC (EIAB) bypass surgery: revisited. In: Bernstein E. F., ed. *Cerebral Revascularisation*. London: Med-Orion, 1993; p. 613.

Nuomonės

Kęstučio Laurikėno straipsnyje „Ekstrakranijinės-intrakranijinės jungties operacijos galimybės ir dažnis ištikus išeminiam insultui miego arterijos baseine“ perteikiama Vilniaus greitosios pagalbos universitetinės ligoninės Neuroangiochirurgijos centro ilgametė klinikinė patirtis ir chirurginė taktika gydant ligonius, kuriems yra išeminių galvos smegenų sutrikimų. Angiografijos metu nustatčius užakusią miego arteriją ar susiaurėjusias intrakranijines arterijas, siūloma atlikti ekstrakranijinės-intrakranijinės jungties operaciją. Aprašoma 12 tokių operacijų.

Dešimt metų ekstrakranijinės-intrakranijinės jungties operacija buvo plačiai taikoma nuo 1967 metų (pirmasis ją atliko M.G. Yasargilas). 1985 metais pateikti tarptautinio daugiacentrio randomizuoto tyrimo (tirti 1377 ligoniai, stebėti vidutiniškai 55,8 mėn.) duomenys, kurie nepatvirtino hipotezės, kad ekstrakranijinės-intrakranijinės jungties operacijos yra veiksmingos smegenų išemijos profilaktikai, kai sergama vidinės miego arterijos ir vidurinės smegenų arterijos aterosklerozine liga. Klinikinė šios ligos išraiška – pusrutuliniai insultai, tinklainės infarktai, praeinantys smegenų išemijos priepuoliai.

Straipsnio „Ekstrakranijinės-intrakranijinės jungties operacijos galimybės ir dažnis ištikus išeminiam insultui miego arterijos baseine“ autorius Kęstutis Laurikėnas aptaria pasaulyje aktualią kraujagyslių chirurgijos ir neurologijos problemą – turima galvoje antra ekstrakranijinės-intrakranijinės jungties studija, kai būtų tiriami ligoniai, kuriems yra simptominė miego arterijos okliuzija. Žinoma, kad kasmetinė insulto rizika simptominės miego arterijos okliuzijos atveju yra 10% (Kappelle, 2002). Ekstrakranijinės-intrakranijinės jungties operacijos gerina cerebrinės perfuzijos rezervą netgi vyresnio amžiaus ligoniams, sergantiems okliuzine-stenozine cerebravaskuline liga.

Visame straipsnyje juntamas autoriaus susirūpini-

Straipsnis ypač naudingas neurologams, neurochirurgams ir angiochirurgams. Būtų labai įdomu sužinoti šių operacijų vėlyvuosius rezultatus.

Laiku nusiuntus ligonius, kuriems pasireiškė praeinančios smegenų išemijos priepuoliai (TIA), į Vilniaus greitosios pagalbos universitetinę ligoninę, padaugėtų miego arterijos endarterektomijų, o ligoniai išvengtų nepageidaujama neurologinių padarinių.

*Prof. habil. dr. Aleksandras Antušėvas
Kauno medicinos universitetas
Kauno medicinos universiteto klinikos
Angiochirurgijos skyriaus vadovas
Eivenių g. 2, LT-3007 Kaunas*

mas nepakankamai ankstyva miego arterijos kraujotakos sutrikimų diagnostika. Tik 8% ligonių hospitalizuota dėl praeinančių smegenų išemijos priepuolių. Šį procentą būtų galima gerokai padidinti, jei greitosios pagalbos, šeimos gydytojai ir poliklinikų neurologai atsakingiau vertintų tokius aiškius, tipiškus pusrutulinės hipoperfuzijos simptomus (jutimo, motorikos, regos), dažnai trunkančius kelias arba keliasdešimt minučių. Nustatyta, kad vidutiniškai kas antram ligoniui išeminis insultas miego arterijoje įvyksta ne staiga, o po praeinančių išemijos priepuolių – ligonio ir gydytojo džiaugsmas „išgydytu insultu“ (iš tikrųjų – praeinančiu smegenų išemijos priepuoliu) vėliau dažnai baigiasi tikru insultu, ir ligonis tampa invalidu.

Negalima nekreipti dėmesio į autoriaus teiginį, jog Vakarų šalyse ekstrakranijinės-intrakranijinės jungties operacijos atliekamos tris kartus rečiau negu Lietuvoje. Daug paprasčiau ir pigiau laiku diagnozuoti ir atlikti vidinės miego arterijos endarterektomiją, kuri yra įprasta, saugi angiochirurginė intervencija visame pasaulyje.

Vis dėlto straipsnio autorius neturi tikslo nustatyti aiškesnių šios operacijos indikacijų ir jų efektyvumo, o tai yra pagrindinės šiuolaikinių jungties operacijų problemos. Tokie duomenys suteiktų straipsniui daugiau informatyvumo.

Apskritai straipsnis aktualus, įdomus bei naudingas ir nechirurgijos specialybių gydytojams. Gvildenamą temą galima išplėtoti analizuojant neurologijos klinikos kitimus ankstyvuojų ir vėlyvuojų pooperaciniu laikotarpiu, dokumentuotai vertinant regioninį smegenų kraujotakos ir

metabolizmo pagerėjimą, taikant pozitroninę emisinę tomografiją po operacijos.

*Doc. dr. Ilona Bičkuvienė
Vilniaus universiteto Neurologijos ir neurochirurgijos
klinikos Neuroangiochirurgijos centras
Šiltnamių g. 29, LT-2043, Vilnius*

LITERATŪRA

Kappelle LJ, Klijn CJ, Tulleken CA. Management of patients with symptomatic carotid artery occlusion. *Clin Exp Hypertens* 2002; 24(7-8): 631-637.