

## گزارش بیمار : جایگاه OAE در تشخیص نوروپاتی شنوایی OAE A Corner in Audiologic Workup : A Report of 3 Cases

دکتر نعمت‌آ... مختاری \* - مهري خراسانی \*\* - هادی بهزاد \*\*\*

Nematollah Mokhtari \* - Mehri Khorasani \*\* - Hadi Behzad \*\*\*

هدف : لزوم استفاده از OAE در تشخیص نوروپاتی شنوایی

روشها : انجام ایمیتانس ادیومتری ، OAE ، ABR و مداخله توانبخشی برای سه کودک مبتلا به یرقان نوزادی

نتایج : آزمایشهای تمپانومتري و OAE این سه کودک طبیعی بود . ABR آنها مبین اختلال عمده در سیستم شنوایی بود . سمعکهای تجویز شده و مداخلات توانبخشی برای هیچ یک مفید نبود .

بحث :

۱- OAE به صورت screening (DPOAE یا TEOAE) بایستی در مجموعه کارهای تشخیص شنوایی شناسی و بیمار یابی قرار گیرد.

۲- هرگاه موارد بالینی گویای پدیده‌های چون هیپوکسی، یرقان، MS، مننژیت و مننگو آنسفالیت باشد اهمیت جایگاه OAE بیشتر خود را می‌نمایاند.

۳- انتخاب موارد انجام کاشت حلزون بی‌نیاز از دانستن وضعیت OAE نمی‌باشد.

۴- در صورت وجود نوروپاتی شنوایی لزوم پرداختن به دیگر روشهای بازتوانی شنوایی ضروری است.

**Objective:** OAE an audiologic study for diagnosis of extracochlear auditory neuropathy

**Method & Material:** Immitance Audiometry, OAE and ABR and Rehabilitation intervention was performed for 3 children suffered from Kernicterus.

**Conclusion:**

-OAE in the from of screening, distorted product and transient evoked -otoacoustic emission has to be added to our audiology test battery.

-OAE studies have their own merit when we are clinically involved with the diagnosis of especial clinical entities like neonatal hypoxia, kernicterus, multiple sclerosis, meningitis and meningoencephalitis.

-case selection for cochlear implantation needs a knowledge of patients' OAE results.

-In the case of intracerebral auditory neuropathy the need for other rehabilitative measures will be better understood.

\* Mashhad University of Medical Sciences Scientific Board Member

\* عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

\*\* M.Sc. in Audiology

\*\* کارشناس ارشد شنوایی شناسی - کادر علمی دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی واحد مشهد

\*\*\* B.Sc. in Audiology

\*\*\* کارشناس شنوایی شناسی

۳- گسیلهای صوتی گوش برانگیخته، وابسته به فرکانس هستند (یعنی گسیل با فرکانس بالا، کوتاهترین زمان تأخیر را دارد) و دامنه‌هایشان با افزایش تحریک به طور غیر خطی رشد می‌کند.

۴- منحنی‌های گسیلهای صوتی گوش یا منحنی‌های مهار خیلی شبیه به منحنی‌های سایکوفیزیکی و عصب ۸ هستند.

۵- گسیلهای صوتی گوش در برابر عوامل سمی مثل داروهای اتوتوکسیک و کمبود اکسیژن آسیب پذیر هستند.

۶- آنها در نواحی فرکانسی با افت شنوایی بیشتر از ۵۰-۴۰ دسی بل از بین می‌روند.

آگاهی از OAE نقش سلولهای مویی خارجی در فرآیند تبدیل محرک را نشان داده و همچنین این دانش را فراهم می‌آورد که این دریافت کننده‌ها الزاماً تنها گیرنده‌های عصبی آوران نیستند (Spendlin, ۱۹۷۹)

زمانی که سلولهای مویی خارجی وجود نداشته باشند یا آسیب دیده باشند (شکل ۱):

۱- حساسیت شنوایی ۶۰-۴۰ دسی بل کاهش می‌یابد (I-A).

۲- تیزی منحنی‌ها کمتر می‌شود یا از بین می‌رود (I-B).

۳- پاسخ به محرکات شنوایی به عنوان تابعی از سطح تحریک به طور غیر طبیعی افزایش می‌یابد (I-C).

بنابراین آسیب به سلولهای مویی خارجی باعث کاهش فرایندهای غیرخطی حلزون و به دنبال آن از بین رفتن گسیلهای صوتی گوش می‌شود (۹). بیشتر موارد پاتولوژیک حسی مادرزادی و اکتسابی که منجر به اختلال عملکرد سلولهای مویی خارجی می‌شوند بر روی نتایج گسیلهای صوتی گوش برانگیخته EOAE اثر می‌گذارند در حالیکه اختلال عملکرد سلولهای مویی داخلی تأثیری در نتایج OAEs نخواهد داشت.

در بیمارانی با کم شنوایی متوسط تا عمیق، حضور EOAE ها تأییدی بر وجود ضایعه و راء حلزونی است. اکثر تحقیقات بر روی چهار گروه عمده از بیماران انجام شده که عبارتند از:

۱- افرادی با ترومای صوتی ۲- کم شنوایی ناگهانی ایدیوپاتیک ۳- نوروپاتی شنوایی ۴- کم شنوایی غیرارگانیک (۱۳).

یکی از مواردی که باکشف OAEs بیشتر مطرح گردیده است نوروپاتی شنوایی است.

OAE امروزه جایگاه ویژه‌ای در مجموعه آزمونهای فیزیولوژیک و به ویژه غربالگری شنوایی نوزادان یافته است. گسیلهای صوتی گوش برای اولین بار در سال ۱۹۴۸ توسط گلد مطرح گردیدند ولی تا زمانی که Kemp (۱۹۸۷) ثابت کرد انرژی منتشر شده توسط حلزون قابل ثبت است جدی گرفته نشد به هر حال به دلیل کمبود وسایل مناسب جهت اندازه‌گیری OAE در سالهای ۱۹۸۰ تا ۱۹۹۰ متخصصین کمی از ماهیت آن اطلاع داشتند چه برسد به اینکه به صورت بالینی از آن استفاده نمایند تا اینکه در سال ۱۹۹۵ وسایل شناخته شده جهت کاربردهای بالینی توسط FDA مورد تأیید قرار گرفت و همین موضوع کاربرد آن را وسعت بخشید (۱۰۴).

۴ نوع گسیلهای صوتی گوش وجود دارد که عبارتند از:  
 ۱- گسیلهای صوتی گوش خودبخودی (SOAEs) <sup>۱</sup> : در گوش تقریباً ۶۰-۵۰ درصد افراد با شنوایی طبیعی در زمانی که هیچگونه تحریکی ارائه نمی‌شود قابل ثبت است و در زنان دو برابر مردان است.

۲- گسیلهای صوتی گوش برانگیخته زودگذر (TEOAEs) <sup>۲</sup> : به وسیله تحریک صوتی ساده مثل کلیک یا تن پرست ایجاد می‌شود.

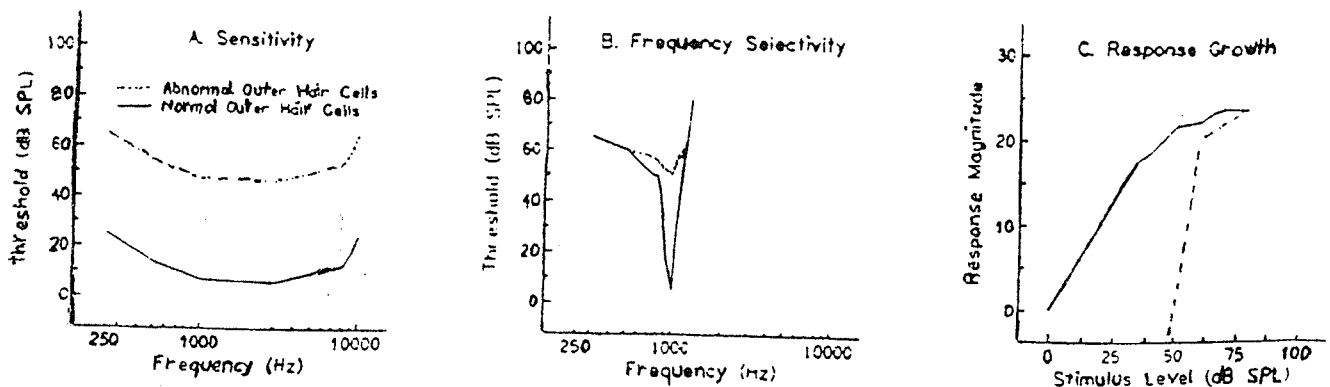
۳- گسیلهای صوتی گوش محصول اعوجاج (DPOAEs) <sup>۳</sup> : به وسیله ارائه دو تحریک همزمان در فرکانسهای مختلف برانگیخته می‌شود.

آ- گسیلهای صوتی گوش تقویت فرکانسی (SFOAEs) <sup>۴</sup> : این گسیلهای در پاسخ به یک صوت مداوم تولید می‌شوند.

مشاهدات زیادی در مورد اینکه منشأ گسیلهای صوتی گوش، حلزون است وجود دارد:

۱- گسیلهای صوتی گوش مستقل از انتقال سیناپسی هستند (در واقع قبل از اعصاب هستند) اگر عملکرد عصب ۸ به طور فیزیکی یا شیمیایی محدود شود گسیلهای صوتی گوش قابل اندازه‌گیری است.

۲- گسیلهای صوتی گوش برخلاف پاسخهای عصبی تحت تأثیر سرعت تحریک قرار نمی‌گیرند.



شکل ۱- نمایش شماتیک عملکرد غیر طبیعی و طبیعی سلولهای مویی خارجی

در بعضی منابع شیوع نوروپاتی شنوایی حدود ۱۱-۴ درصد کودکان مبتلا به کم شنوایی دائمی عنوان گردیده است (۱۰).

#### پاتوفیزیولوژی:

مکانهای احتمالی نوروپاتی شنوایی سلولهای مویی داخلی، دندریتهای عصب شنوایی، غشاء تکتوریال، اتصال سیناپسی بین سلولهای مویی داخلی و عصب شنوایی، نورونهای شنوایی در گانگلیون اسپیرال فیبرهای عصب ۸ یا ترکیبی از مکانهای فوق می باشد (Starr, ۱۹۹۶ و همکاران و Berlin, ۱۹۹۸ و همکاران). مشکلات عصبی ممکن است در آکسونهای عصب شنوایی باشد (دمیلینزاسیون، تخریب آکسونی). راههای عصبی آوران مثل و ابران ممکن است درگیر باشند. اختلالات اغلب وابسته به ایتورمالیتی بیوشیمیایی مربوط به آزاد شدن نوروترنسمیتر می باشد. مکانها و مکانیسمهای خاص نوروپاتی شنوایی تا کنون شناخته نشده است (۷ و ۱۰).

#### اتیولوژی:

اینکه چه فاکتورهای خطری در بروز نوروپاتی شنوایی نقش دارد به طور واضح مشخص نیست. همان گونه که بیماران شناسایی می شوند این عوامل هم بیشتر مشخص می شوند (۶). عمده (۸۰ درصد) عوامل مطرح شده شامل وراثت، متابولیک، مسمومیت یا عفونت می باشند:

#### نوروپاتی شنوایی چیست؟

به طور کلی نوروپاتی شنوایی یا عدم همزمانی عصبی (۱۴) اصطلاحی است که لزوماً جهت توصیف بیماری در محدوده سنی کودک تا بزرگسال که عملکرد سلولهای مویی خارجی طبیعی دارند ولی عملکرد سیستم عصبی در سطح عصب ۸ (دهلیزی - حلزونی) غیر طبیعی است به کار می رود در اکثر موارد نوروپاتی شنوایی دو طرفه اما اغلب غیر قرینه است. موارد نادری به صورت یکطرفه هم گزارش شده است. میزان افت شنوایی در بیماران بزرگسال عموماً ثابت باقی می ماند. مواج بودن شنوایی در بیماریهای اتوایمیون و کم شنوایی پیشرونده به خصوص در بیماری با نوروپاتی حسی - حرکتی مادرزادی (شارکوت ماری توس) مشاهده گردیده است.

در نوزادان و کودکان مواردی از بهبود و پیشرونده بودن کاهش شنوایی گزارش شده است. در برخی نوزادان که تکامل عصبی وجود دارد با رشد سیستم عصبی ممکن است ABR نتایج بهتری نشان دهد. تا زمانی که ایتولوژیهای نوروپاتی شنوایی به صورت بالینی قابل شناسایی نباشد پیشگویی در زمینه تغییر در توانایی شنوایی غیر ممکن است (۷).

در بررسی که طی غربالگری شنوایی در استرالیا صورت پذیرفته است ۱۰ درصد در کودکان با کم شنوایی دائمی دچار نوروپاتی شنوایی بودند (۱۲).

شنوایی نظیر CM و OAE که حلزون را بررسی می کنند طبیعی باشند در صورتیکه آزمونهایی مثل رفلکس عضلات گوش میانی، ABR و MLD و مهار حسی OAE که عصب شنوایی و راههای ساقه مغز را ارزیابی می کنند غیرطبیعی باشد (۸و۶).

نورویاتی شنوایی اغلب همراه با نورویاتیهای محیطی غیر شنیداری می باشد (۷).

نکته مهمی که در اینجا مطرح می شود رابطه بین نورویاتی شنوایی و CAPD<sup>۹</sup> است. با توجه به اینکه CAPD انواع مشکلات سیستم شنوایی را که به طور نورولوژیک در سطوح بالای حلزون شنوایی اتفاق می افتد، دربر می گیرد لذا ناهمزمانی عصب شنوایی (نورویاتی شنوایی) ممکن است علت برخی از این مشکلات باشد به عبارت دیگر نورویاتی شنوایی ممکن است فقط یکی از علل CAPD باشد (۳).

- فاکتورهای ژنتیکی شامل (8q24) HSMN، آتاکسی فردریش، بیماریهای شارکوت ماری توس، اختلالات میتوکندری، سابقه خانوادگی

- بیماریهای اتوایمیون: مثل مالتیپل اسکلروزیس (MS)

- بیماریهای عفونی: اوربون

- بیماریهای متابولیک - سمی: بالا بودن بیلی روبین، کرنیکتروس<sup>۶</sup>، آنوکسی<sup>۷</sup> و سیس پلاتین<sup>۸</sup> (۱۰).

تعدادی از کودکان با نورویاتی شنوایی تاریخچه ای از بیماریهای نوزادی نظیر بالا بودن بیلی روبین و فاکتورهای خطر دیگری دارند (Stein و همکارانش ۱۹۹۷، Deltenre و همکارانش ۱۹۹۷، Berlin و همکارانش ۱۹۹۸) (۸).

زمانی که بالا بودن بیلی روبین منجر به کرنیکتروس می شود ممکن است راههای شنوایی ساقه مغز تحت تأثیر قرار بگیرند و همین مسئله باعث می شود که آزمونهایی

جدول ۱- نتایج مورد انتظار آزمونهایی شنوایی در بیماران با نورویاتی شنوایی

آستانه های صوت خالص (PTA)	طبیعی تا شدید / عمیق
الگوی کم شنوایی	غیر قرینه / متنوع
رفلکسهای گوش میانی (AR)	رفلکسهای IPSI وجود ندارد. رفلکسهای CONTRA وجود ندارد. رفلکسهای غیر صوتی وجود دارد.
تشخیص گفتار در سکوت (SR)	متغیر از کاهش خفیف تا شدید
گسیلهای صوتی گوش (OAE)	طبیعی
کوکلنارماکروفونیک (CM)	وجود دارد
پاسخهای ساقه مغز (ABR)	وجود ندارد یا به شدت غیر طبیعی است
MLD	NO MLD (یعنی ۰ دسی بل)
مهار حسی TEOAE	وجود ندارد
تشخیص گفتار در حضور نویز (SN)	عموماً ضعیف است.

Source: (Hood L. - ۲۰۰۲ - نقل از اینترنت)

بزرگسال با نورویاتی شنوایی عموماً عدم سودمندی سمعک را گزارش می کنند.

در حالیکه بعضی بیماران استفاده کننده از سیستمهای FM اظهار کرده اند که سیستمهای FM در وضعیتهایی که نسبت S/N را افزایش می دهد مؤثر است و به وی اجازه می دهد تا از باقیمانده شنوایی اش برای فهم گفتار استفاده

مداخله<sup>۱۱</sup>:

با توجه به اینکه در حال حاضر اتیولوژی نورویاتی شنوایی به طور کامل شناخته نشده است سودمندی استفاده از وسایل کمک توانبخشی نظیر سمعک، سیستمهای FM و کاشت حلزون سنوال برانگیز باقی مانده است. بیماران

انتخاب روش ارتباط دیداری (انگلیسی ترجیحاً ASL<sup>۱۲</sup>) بر اساس امکان بهبود عملکرد شنوایی پایه ریزی شده است. اگر توانایی برای استفاده از اطلاعات شنوایی بهبود یابد، زبان گفتاری می‌تواند به سیستم زبانی که قبلاً با ساختار زبان انگلیسی پی ریزی شده بود، تلفیق شود.

در بیمارانی که زبان گفتاری رشد یافته داشتند و بعداً دچار نوروپاتی شنوایی شده‌اند هدف افزایش اطلاعات شنوایی موجود و ارائه اشارات مکمل جهت گفتار خوانی می‌باشد. با توجه به اینکه تعدادی از بیماران قادر به فهم گفتار در محیط آرام می‌باشند اما عموماً در محیطهایی با نویز زمینه مشکل دارند، افزایش نسبت S/N می‌تواند مؤثر باشد. همچنین آموزش مهارت‌های گفتار خوانی ضرورت دارد (۷).

#### مواد و روشها:

در این مقاله به معرفی سه مورد (دو پسر ۲ و ۱/۵ ساله و یک دختر ۸ ماهه) می‌پردازیم. دستگاههای استفاده شده جهت انجام آزمون OAE و ABR به ترتیب دستگاه Bio-logic system Corp و ایترآکوستیک Ep25 بود. در آزمایشات OAE از default خود دستگاه جهت ثبت DPOAE استفاده شد. معیار Pass این دستگاه، معیار استفاده شده توسط Randner, Hoove, Olrich, Neely, Gorga و Peters در سال ۱۹۹۷ بود.  $F_2$  از ۵۰۰۰ هرتز تا ۲۰۰۰ هرتز ارائه می‌گردید. نسبت  $F_2$  به  $F_1$ ، ۱/۲ و سطوح شدت در فرکانسهای فوق در  $L_2$ ، ۶۵ dB SPL، و در  $L_1$ ، ۵۵ dB SPL (با توجه به معیار فوق) در نظر گرفته شد.

در آزمایش ABR، پاسخها به روش ردیابی موج V با استفاده از محرک کلیک با پلاریته منفی و RR، ۱۰ ms و محرک تن برست در فرکانس ۵۰۰ Hz ثبت گردید.

این بیماران از سوی متخصصین گوش، گلو و بینی جهت ارزیابی شنوایی به کلینیک شنوایی شناسی معرفی شده بودند. در تاریخچه‌گیری که از والدین گرفته شده در هر سه مورد سابقه یرقان نوزادی گزارش گردید. ابتدا اتوسکوپی انجام شده سپس از کودک ادیومتری ایمیتانس (تمپانومتری) و رفلکس آکوستیک به روش همانسویی و دگرسویی) به عمل آمد نتیجه تمپانومتری در این افراد طبیعی بود بعد از آن

نماید. در نوزادان بعد از تکرار ارزیابیهای تشخیصی با فاصله ۶ ماه جهت پایش رشد سیستم عصبی (۲)، در صورتی که خانواده تمایل زیادی به استفاده کودک از سمعک داشته باشد استفاده از سمعکی با کیفیت بالا، بهره پایین و تراکم محدوده پویایی وسیع (WDRC)<sup>۱۱</sup> جهت افزایش آگاهی از صدا پیشنهاد می‌گردد. این روش باعث می‌شود که از اثرات زیان آور تقویت بر روی گسیلهای صوتی گوش کاسته شود به عبارت دیگر آنها ممکن است حلزون کاملاً طبیعی داشته باشند که تقویت بیش از حد (صدای بلند) می‌تواند آن را دچار آسیب کند. در تجارب خانم Hood سمعک سودمندی کمی در بهبود مناسب تمایز گفتاری (discriminaion) برای سهولت رشد گفتار داشته است.

سودمندی بالقوه کاشت حلزون هنوز یک سؤال پاسخ داده نشده است. اگر اتیولوژی واقعی نوروپاتی شنوایی در یک بیمار، حلزون (یعنی سلولهای مویی داخلی و یا اتصالات عصبی سلول) باشد و عملکرد عصبی سالم باشد کاشت حلزون ممکن است رضایت بخش باشد در غیراینصورت بر اساس تجارب فعلی، کاشت حلزون کمتر قابل پیشگویی می‌باشد. طی بررسیهایی که اخیراً در کودکان دچار نوروپاتی شنوایی تحت عمل کاشت حلزون انجام شده، ثابت گردیده که همزمانی پاسخهای عصبی و عملکردی آزمونهای رفتاری با سایر کودکان کاشت حلزون شده قابل مقایسه است (۶و۵).

آنچه مسلم است این است که به محض تشخیص نوروپاتی شنوایی نوزادان نباید کاشت حلزون پیشنهاد گردد زیرا امکان بهبود پاسخهای شنوایی با افزایش سن امکان پذیر است (۱).

در کودکان و نوزادان که گفتار و زبان توسعه یافته از طریق شنوایی ندارند مهمترین مسئله توجه به سهولت رشد گفتار و زبان است.

برلین و همکارانش معتقدند که استفاده از سیستم ارتباط دیداری که ساختار گرامری زبان انگلیسی نظیر انگلیسی علامتی یا اشاره را در بر دارد می‌تواند سودمند باشد. انتخاب روش معمولاً وابسته به منابع محلی است، هدف اصلی نزدیک کردن کودکان به مکالمه طبیعی می‌باشد.

نداده و OAE همچنان طبیعی بود. این مسئله می‌تواند مبین این باشد که این کودک به نوعی دچار اختلال پردازش شنیداری مرکزی (CAPD) می‌باشد. در حال حاضر سمعی با کیفیت بهتر و DR وسیع جهت پوشش میزان کم شنوایی شدید جهت وی تجویز نگردیده است.

با توجه به اینکه در روشهای توانبخشی شنیداری (تربیت شنیداری و گفتاردرمانی)، این سه کودک پیشرفت عمده‌ای نشان نداده‌اند استفاده از سایر آموزشهای ویژه ناشنوایان (نظیر زبان اشاره و گفتار خوانی) و استفاده از سیستمهای FM پیشنهاد گردیده است.

#### بحث و نتیجه‌گیری:

بدون اغراق باید بگوییم تا قبل از مواجهه با این سه مورد به اهمیت OAE به عنوان یک ابزار تشخیص افتراقی در مجموعه تستهای ادیولوژی (Test Battery) پی نبرده بودیم. اگرچه OAE قطعاً جایگزین ادیومتری صوت خالص، ادیومتری ایمیتانس و ABR نخواهد شد اما اطلاعات با ارزشی در مورد عملکرد شنوایی ارائه می‌کند که بدون شک بوسیله هیچ روش ارزیابی دیگری قابل ثبت نیست. ماهیت غیرتهاجمی، سرعت عمل بالا و تکرارپذیری آن از دیگر محاسنی است که استفاده از آن را به عنوان یک آزمون غربالگری شنوایی جهانی در چندسال اخیر مطرح ساخته است.

در وضعیتی که نوزاد خواب بود آزمایش OAEs و ABR انجام شد.

#### نتایج:

در تمام موارد رفلکسهای آکوستیک به روش همانسویی و دگرسویی وجود نداشت و نتیجه آزمایش OAE، مثبت (pass) بود. نتایج ارزیابیهای ABR در دو مورد افت شنوایی عمیق و در یک مورد افت شنوایی در حد شدید نشان داد برای اطمینان از نتایج OAE آزمایش چند بار در فاصله دو هفته تکرار گردید که در هر بار نتایج ثابت بود. آنچه برای ما حائز اهمیت بود مداخله بعد از تشخیص کم شنوایی در این کودکان بود. البته رفتار شنوایی آنها نیز به نفع نتایج ABR بود. علیرغم نظریات و تئوریهایی که در خصوص استفاده از سمعک در این نوع اختلالات وجود دارد سمعک Viennaton515 تجویز گردید و ضمن معرفی آنها به مراکز توانبخشی از والدین خواسته شد پیشرفت کودک خود را هر ماه گزارش کنند دو نفر از والدین هیچگونه پیشرفت شنوایی در کودک خود گزارش نکردند. والدین یکی از آنها که پسر ۱/۵ ساله‌ای بود چندین بار به کلینیک شنوایی مراجعه کرده و معتقد بودند که سمعک به شدت کودک را ناراحت می‌کند. مجدداً شنوایی وی توسط ادیومتری اطفال بررسی گردید که کم شنوایی در حد Severe نشان داد ولی ABR وی هیچگونه موجی را نشان

پی‌نویس:

- |  |   |
|--|---|
| 1- Spontaneous otoacoustic emissions           | 7- Anoxia                               |
| 2- Transient otoacoustic emissions             | 8- Cisplatin                            |
| 3- Distortion product                          | 9- Central Auditory Processing Disorder |
| 4- Sustained – frequency otoacoustic emissions | 10- Intervention                        |
| 5- Auditory dys-synchrony                      | 11- Wide dynamic range                  |
| 6- Kernicterus                                 | 12- American Sign Language              |

منابع:

- 1- Hall, JW. Mueller, HG. 1997. Audiologist's Desk Reference. 1st ed., San Diego, California: singular Publishing Group, Inc. PP:237-247.
- 2- Norton, SJ. Stover, LJ. 1994. Otoacoustic Emission: An Emerging Clinical Tool. In J.Katz (ed.). Handbook of clinical Audiology. 4th ed., Baltimore: williams & wilkins. PP:448-450.
- 3- Kemp DT. 1997. Otoacoustic Emissions in perspective. In MS.Robinett, TJ.Glatcke (eds.). Otoacoustic Emissions: Clinical Applications. 1st ed., New York: Thieme Medical Publishers, Inc. P:1-22.
- 4- Robinette, MS. Glatcke, TJ. 2000. Otoacoustic Emissions. In RJ. Roeser, M. Valente, H. Hosford-Dunn. Audiology: Diagnosis. 1st ed., New York: Thieme Medical Publishers. P:515-517.