

**Research Article**

## **Comparison of masking level difference in patients with multiple sclerosis and healthy control group**

**Ghassem Mohamadkhani**<sup>1</sup>, **Forough Younessi**<sup>1</sup>, **Mahin Sedaie**<sup>1</sup>, **Haleh Majidi**<sup>2</sup>, **Soghrat Faghihzadeh**<sup>3</sup>

<sup>1</sup>- Department of Audiology, Faculty of Rehabilitation, Tehran University of Medical Sciences, Iran

<sup>2</sup>- Department of Rehabilitation, Special Education Organization, Tehran, Iran

<sup>3</sup>- Department of Biostatistics, Tarbiat Modarres University, Tehran, Iran

Received: 25 May 2011, accepted: 23 October 2011

### **Abstract**

**Background and Aim:** Multiple sclerosis (MS) is a neurological disorder that involves central nervous system. Studies have showed that multiple sclerosis affects behavioral central auditory tests, such as masking release or masking level difference (MLD). The purpose of this study is to compare the masking level difference between multiple sclerosis patients and normal subjects.

**Methods:** This cross sectional and non-interventional study was conducted on 32 multiple sclerosis patients aged between 20-50 years and 32 controls matched for age and gender in Faculty of Rehabilitation, Tehran University of Medical Sciences. masking level difference test was performed on each subject.

**Results:** The mean masking level difference in the two groups was significantly different ( $p < 0.01$ ) however, gender did not prove to play a role in this difference.

**Conclusion:** As part of the multiple sclerosis diagnosis panel, masking level difference test is an efficient modality for evaluation of hearing impairment and monitoring of rehabilitation progress.

**Keywords:** Multiple sclerosis, behavioral central auditory tests, masking level difference, masking release

## مقایسه میزان اختلاف سطح پوشش در افراد مبتلا به بیماری اسکروز متعدد با افراد هنجار

قاسم محمدخانی<sup>۱</sup>، فروغ یونسی<sup>۱</sup>، مهین صدایی<sup>۱</sup>، هاله مجیدی<sup>۲</sup>، سقراط فقیه‌زاده<sup>۳</sup>

<sup>۱</sup> - گروه شنوایی‌شناسی، دانشکده توانبخشی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

<sup>۲</sup> - گروه توانبخشی سازمان آموزش و پرورش استثنایی، تهران، ایران

<sup>۳</sup> - گروه آمار زیستی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

### چکیده

**زمینه و هدف:** اسکروز متعدد یک بیماری نورولوژیک است که سیستم عصبی مرکزی را درگیر می‌کند. بررسی‌ها نشان داده‌اند که نتایج آزمون‌های رفتاری شنوایی مرکزی نظیر رهایی از ماسکینگ یا اختلاف سطح پوشش در بیماری اسکروز متعدد متأثر می‌گردند. هدف از این مطالعه بررسی و مقایسه میزان اختلاف سطح پوشش در افراد مبتلا به بیماری اسکروز متعدد با افراد هنجار است.

**روش بررسی:** این مطالعه مقطعی غیرمداخله‌ای روی ۳۲ فرد مبتلا به اسکروز متعدد دارای شنوایی هنجار در محدوده سنی ۲۰ تا ۵۰ ساله و ۳۲ فرد هنجار با شرایط سنی و جنسیتی مشابه در دانشکده توانبخشی دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شد. آزمون اختلاف سطح پوشش روی آنها انجام شد.

**یافته‌ها:** میانگین اختلاف سطح پوشش در دو گروه هنجار و افراد مبتلا به اسکروز متعدد تفاوت معنی‌داری نشان داد ( $p < 0.01$ ) در حالی که از نظر جنسیت اختلاف معنی‌داری بین میانگین میزان اختلاف سطح پوشش در دو گروه مشاهده نشد.

**نتیجه‌گیری:** استفاده از آزمون اختلاف سطح پوشش در مجموعه آزمون‌های تشخیص افتراقی بیماری اسکروز متعدد برای ارزیابی اختلالات شنوایی و همچنین کنترل روند توانبخشی این بیماران مفید است.

**واژگان کلیدی:** اسکروز متعدد، آزمون‌های رفتاری شنوایی مرکزی، اختلاف سطح پوشش، رهایی از پوشش

(دریافت مقاله: ۹۰/۲/۲۵، پذیرش: ۹۰/۸/۱)

### مقدمه

استفاده از آزمون‌های شنوایی مناسب تشخیص داد(۳). در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۶ توسط Alekseeva و همکاران با استفاده از آزمون‌های سیستم شنوایی-دهلیزی انجام شد، در همه ۴۸ بیمار مبتلا به MS علائم اختلال شنوایی-دهلیزی مرکزی مشاهده شد(۴). برای بررسی سیستم شنوایی در سطح ساقه مغز این بیماران می‌توان از آزمون رفتاری اختلاف سطح پوشش (Masking level difference: MLD) استفاده کرد. در این آزمون هر دو گوش هم‌زمان هم سیگنال اصلی و هم محرک

اسکروز متعدد (Multiple Sclerosis: MS) بیماری التهابی سیستم عصبی مرکزی است و با نواحی دمیلیز شده مشخص می‌شود. علت این بیماری مشخص نیست، ولی تأثیر عوامل ژنتیکی و محیطی در ایجاد بیماری به اثبات رسیده است(۱). از آنجا که این بیماری نوعی اختلال نورولوژیک دژنراتیو است، ممکن است به سیستم شنوایی نیز آسیب برساند(۲).

مطالعات نشان می‌دهد که درگیری سیستم عصبی مرکزی شنوایی در این افراد نسبتاً شایع است و این درگیری را می‌توان با

آمد. در این مرحله ضمن پرسش درباره سن فرد مراجعه‌کننده برای تعیین احراز شرایط سنی ورود به مطالعه، سابقه عمل جراحی گوش، درد، ترشح گوش، بیماری‌هایی مانند مخملک، سرخجه، مننژیت، سرخک، سیفلیس، اوریون، استفاده از داروهای اتوتوکسیک، ضربه به سر و وجود افراد ناشنوا یا کم‌شنوا در خانواده پرسیده شد. سپس فرد مورد معاینه اتوسکپی قرار گرفت. در صورت نداشتن جسم خارجی در مجرا و داشتن پرده تمپان هنجار، برای رد اختلالات گوش میانی با استفاده از دستگاه ادیومتر ایمیتانس مدل Zodiac 901 ساخت شرکت Madsen دانمارک آزمون تمپانومتري در هر دو گوش انجام شد. سپس آستانه‌های هوایی در فرکانس‌های ۲۵۰ تا ۸۰۰۰ هرتز با استفاده از دستگاه ادیومتر دو کاناله مدل AC 40 ساخت شرکت Interaucostic دانمارک در اتاقک اکوستیک تعیین شد. در صورت شنوایی و عملکرد گوش میانی هنجار در هر دو گوش، با دستگاه ادیومتري آزمون MLD انجام شد. آزمایش‌های انجام شده در این مطالعه غیرتهاجمی، و سطوح ارائه تحریکات بی‌خطر بود. با این حال رضایت‌نامه کتبی از افراد مورد آزمایش کسب شد.

آزمون MLD شامل سه بخش بود. در بخش نخست، به‌طور هم‌زمان هم سیگنال اصلی و هم محرک پوششی بدون اختلاف فاز به هر دو گوش ارائه می‌شد و در حضور محرک پوششی، آستانه شنوایی سیگنال‌های ارائه شده به دو گوش به‌دست می‌آمد (حالت  $S_0N_0$ ).

در بخش دوم، بین سیگنال‌های ارائه شده به گوش‌ها ۱۸۰ درجه اختلاف فاز ایجاد می‌شد و مجدداً آستانه شنوایی در حضور نویز ردیابی می‌شد (حالت  $S_{\pi}N_0$ ). در بخش سوم، محرک‌های پوششی با ۱۸۰ درجه اختلاف فاز به گوش‌ها ارائه و آستانه شنوایی ارزیابی شد (حالت  $S_0N_{\pi}$ ). آستانه‌های به‌دست آمده در بخش نخست و دوم (یا سوم) از یکدیگر کسر و میزان اختلاف آستانه به‌عنوان میزان MLD ثبت می‌شد. از نظر بالینی در آزمون MLD از فرکانس ۵۰۰ هرتز استفاده می‌شود و محرک پوششی با شدت 60 dB SPL ارائه می‌شود (۸).

برای مقایسه میزان MLD بین افراد هنجار و افراد مبتلا

پوششی دریافت می‌کنند. اساس آزمون تغییر فاز است به‌طوری که با تغییر فاز، شنیدن در حضور نویز بهتر می‌شود. این آزمون در کشف اختلالات شنوایی مرکزی از ارزش بالایی برخوردار است (۵).

با توجه به این که یکی از مکان‌های درگیر در بیماری MS ساقه مغز است و با در نظر گرفتن این نکته که منشأ رهایی از ماسکینگ، ساقه مغز است، انتظار می‌رود ناهنجاری‌هایی در میزان MLD مشاهده شود. Matathias و همکاران (۱۹۸۵) در ۴۳ بیمار مبتلا به MS و ۴۳ فرد هنجار که از نظر سن و جنس متناظر بودند، ارزیابی‌های بالینی نورولوژیک، پاسخ‌های شنوایی ساقه مغزی (Auditory Brainstem Response: ABR) و آزمون‌های شنوایی مرکزی شامل درک گفتار متناوب سریع (Rapidly Alternative Speech Perception: RASP)، MLD و جهت‌یابی براساس اختلاف زمان و شدت دوگوشی را مورد بررسی قرار دادند و اختلاف معنی‌داری بین نتایج بیماران مبتلا به MS با گروه شاهد مشاهده کردند (۶). هدف از این مطالعه مقایسه میزان MLD در افراد مبتلا به MS با افراد هنجار است.

### روش بررسی

این پژوهش به‌صورت مقطعی، روی ۳۲ فرد مبتلا به MS قطعی و دارای شنوایی هنجار و در محدوده سنی ۲۰ تا ۵۰ ساله با میانگین سنی ۳۰/۳۷ و انحراف معیار ۵/۲۲ سال، و ۳۲ فرد هنجار دارای شرایط سنی و جنسیتی مشابه با میانگین سنی ۳۱/۱۴ و انحراف معیار ۵/۸۳ در دانشکده توانبخشی دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شد. معیار قطعی بودن MS نظر نورولوژیست بود.

معیارهای ورود به مطالعه محدوده سنی ۲۰ تا ۵۰ سال، نداشتن سابقه بیماری گوش و دارا بودن شنوایی متقارن هنجار بود، زیرا در آزمون MLD که یک آزمون دوگوشی است، ارائه سطح شدتی یکسان جهت نویز در هر دو گوش از اهمیت به‌سزایی برخوردار است (۷). ابتدا برای شناسایی و رد هرگونه سابقه بیماری گوش و عوامل مخدوش‌کننده، از هر فرد تاریخچه‌گیری به عمل

جدول ۱- مقایسه میانگین آستانه شنوایی در سه حالت  $S_0N_0$ ،  $S_\pi N_0$ ،  $S_0N_\pi$  در افراد هنجار و افراد مبتلا به MS (n=۶۴)

شرایط آزمون MLD	آستانه شنوایی افراد هنجار (dB)			آستانه شنوایی افراد مبتلا به MS (dB)		
	میانگین (انحراف معیار)	حداقل	حداکثر	میانگین (انحراف معیار)	حداقل	حداکثر
$S_0N_0$	۶۲/۷۴ (۲/۵۲)	۵۶	۶۷	۶۳/۲۱ (۲/۵۸)	۵۷	۶۹
$S_\pi N_0$	۵۲/۳۰ (۲/۶۲)	۴۶	۵۹	۵۸/۱۹ (۲/۷۶)	۵۵	۶۶
$S_0N_\pi$	۵۳/۰۳ (۲/۶۸)	۴۶	۵۸	۵۸/۶۴ (۲/۸۲)	۵۷	۶۶

تقریباً در همه بیماران مبتلا به MS که در MRI آنها در ناحیه ساقه مغز وجود پلاگ گزارش شده بود نتایج غیرطبیعی در آزمون MLD مشاهده شد. در مطالعه Olsen و Noffsinger (۱۹۷۶) تقریباً نیمی از ۴۷ بیمار مبتلا به MS با آستانه‌های شنوایی تقریباً طبیعی، نتایج غیرطبیعی در MLD تونال و ۷۱ درصد از آنها نتایج غیرطبیعی در MLD گفتاری داشتند (۹).

میانگین میزان MLD در افراد هنجار مرد و زن به ترتیب ۱۰/۳۸ دسی‌بل و ۱۰/۵۴ دسی‌بل و در افراد مبتلا به MS مرد و زن به ترتیب ۴/۶۰ دسی‌بل و ۴/۳۲ دسی‌بل به دست آمد. در مطالعه حاضر، همچون سایر مطالعات از جمله مطالعه Güven و Mutlu (۲۰۰۳) و همچنین Hendler و همکاران (۱۹۹۰) اختلاف معنی‌داری بین میانگین میزان MLD در دو جنس افراد هنجار مشاهده نشد (۱۰ و ۱۱).

Hannley و همکاران (۱۹۸۳) با انجام آزمون MLD و ABR روی ۲۰ بیمار مبتلا به MS قطعی، ارتباط نزدیکی بین میزان MLD و ABR غیرطبیعی و به ویژه وجود موج III طبیعی مشاهده کردند. آنها نتیجه گرفتند بیمارانی که ABR غیرطبیعی دارند کاهش معنی‌داری در میزان MLD نشان می‌دهند. به نظر آنها حساسیت MLD برای شناسایی اختلالات وراء حلزونی با علت MS مشابه با ABR و بهتر از رفلکس اکوستیک است. این نکته اهمیت آزمون رفتاری یاد شده را می‌رساند (۱۲).

Musiek و همکاران (۱۹۸۳) با انجام هفت آزمون شنوایی مرکزی رفتاری همراه با آزمون‌های الکتروفیزیولوژیک شنوایی

به MS، از آزمون t مستقل و برای مقایسه آن بین دو جنس از آزمون t زوجی استفاده شد. سطح معنی‌داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

#### یافته‌ها

پس از انجام آزمون MLD، میانگین و انحراف معیار آستانه شنوایی در سه حالت  $S_0N_0$ ،  $S_\pi N_0$  و  $S_0N_\pi$  در افراد هنجار و افراد مبتلا به MS به طور دقیق مشخص شد (جدول ۱). MLD افراد مورد مطالعه به تفکیک جنس در دو گروه ارزیابی شد که نتایج آن در جدول ۲ نشان داده شده است، به طوری که تفاوت معنی‌داری بین میزان اختلاف سطح پوشش افراد هنجار و افراد مبتلا به MS مشاهده شد ( $p < ۰/۰۱$ ).

با توجه به نتایج، از لحاظ آماری تفاوت معنی‌داری بین میانگین میزان MLD در دو جنس افراد هنجار و مبتلا به MS دیده نشد ( $p > ۰/۰۵$ ).

#### بحث

در مطالعه حاضر ۷۴ درصد از افراد مبتلا به MS با آستانه‌های شنوایی تقریباً هنجار، نتایج غیرطبیعی در MLD تونال نشان دادند. نتایج به دست آمده از این مطالعه نشان داد بین میزان MLD در افراد هنجار و افراد مبتلا به MS تفاوت معنی‌داری وجود دارد که نشان‌دهنده ضعف عملکرد سیستم پردازش شنوایی مرکزی در این گروه از بیماران است. نکته جالب توجه این بود که

جدول ۲- مقایسه میزان اختلاف سطح پوشش در افراد هنجار و مبتلا به MS و به تفکیک جنس (n=۶۴)

میزان MLD (dB)	افراد هنجار		افراد مبتلا به MS		کل	p
	مرد	زن	مرد	زن		
میانگین	۱۰/۳۸	۱۰/۵۴	۴/۵۸	۴/۳۲	۱۰/۴۶	۰/۰۰
انحراف معیار	۲/۱۶	۲/۳۴	۲/۲۸	۲/۲۶	۲/۲۸	
حداقل	۶	۶	۰	۰	۶	-
حداکثر	۱۵	۱۶	۹	۸	۱۶	-

می‌کند و ایمپالس‌های رسیده از دو گوش را می‌خواند و سپس ایمپالس‌های گوشی را که از نظر زمانی جلوتر است، از لحاظ عصبی به تأخیر می‌اندازد. تفاوت‌های فازی بین گوش‌ها، موجب ایجاد اختلاف زمانی در سطح پردازشگر مرکزی می‌شود و در نتیجه مهار بین گوشی رخ می‌دهد که این خود رهایی از اثر پوشش را به دنبال دارد. افراد مبتلا به MS، حتی با وجود شنوایی هنجار، اختلالاتی در عملکرد سیستم شنوایی مرکزی، به‌ویژه در موقعیت‌هایی نظیر رهایی از پوشش که نیاز به تعامل دوگوشی دارد، نشان می‌دهند. زمانی که سیگنال یا نویز در یک گوش نسبت به گوش مقابل خارج از فاز باشد، سیگنال بهتر ردیابی می‌شود. اثر حذف عصبی زمانی دیده می‌شود که انتقال ورودی از راه‌های تحتانی ساقه مغز به درستی صورت گیرد. بیماران مبتلا به MS اثر حذف عصبی ندارند، یا به عبارت دیگر، به دلیل اختلال پردازش زمانی، بهبودی در ردیابی محرک‌ها در شرایط خارج از فاز نشان نمی‌دهند. کاهش میزان MLD در افراد مبتلا به MS به دلیل قطع انتقال عصبی ناشی از آکسون‌های دمیلینه شده و در نتیجه پردازش ناقص تفاوت‌های فازی بین دو گوش است (۱۱). Matathias و همکاران (۱۹۸۵) نتایج غیرطبیعی آزمون‌های شنوایی مرکزی از جمله آزمون MLD را در مبتلایان به MS به کاهش سرعت انتقال عصبی در آکسون‌های آسیب‌دیده و ناهم‌زمانی (desynchrony) در شلیک پالس‌های عصبی ناشی از تخریب غلاف میلین الیاف شنوایی و در نتیجه اختلال زمانی

روی ۳۳ بیمار مبتلا به MS قطعی، خاطر نشان کردند که بیش از ۴۰ درصد بیماران علی‌رغم حساسیت شنوایی محیطی طبیعی، از مشکلات شنوایی شکایت دارند. آنها به این نتیجه رسیدند که ترکیب MLD و ABR در تشخیص اختلالات شنوایی این بیماران بسیار کارآمد است (۱۳).

در زندگی روزمره، به‌ویژه در محیط‌های شلوغ، ما به‌طور مداوم نیاز به کشف سیگنال‌ها در حضور سر و صدای زمینه داریم. این امر از طریق شنوایی دوگوشی به آسانی امکان‌پذیر است. آزمون MLD مقیاسی برای سنجش توانایی فرد در استفاده از اختلاف سطح دوگوشی نسبت به منابع صوتی مجزا و در نتیجه بهبود تمایز سیگنال در حضور سر و صدای زمینه است (۱۴). مطالعات نشان می‌دهند که تغییر فاز، پاسخ‌های گوش را متأثر می‌کند، که این تأثیر از طریق تحریک راه‌های شنوایی بخش تحتانی ساقه مغز اعمال می‌شود؛ به این ترتیب که تغییر فاز محرک‌های صوتی ارائه شده به دو گوش، کمپلکس زیتونی داخلی شنوایی را فعال می‌کند. البته در برخی از مطالعات به نقش الیاف عصبی برجستگی تحتانی (inferior colliculus) واقع در مغز میانی در پدیده‌های رهایی از پوشش نیز تأکید بسیار شده است (۱۵). به هر حال پردازش شنوایی مرکزی در سطح ساقه مغز از طریق مقایسه اطلاعات زمانی دو گوش، مسئول ایجاد پدیده MLD است؛ به این صورت که مکانیسم مرکزی، تفاوت‌های زمانی رسیده را به واسطه تجمع عصبی به تفاوت‌های مکانی تبدیل

بهبود تمایز سیگنال در حضور صدای زمینه است و در مجموعه آزمون‌های تشخیص افتراقی بیماری MS اطلاعات ارزشمندی در اختیار می‌گذارد. علاوه بر این، می‌توان از این آزمون برای ارزیابی اختلالات شنوایی بیماران مبتلا به MS و کنترل روند درمان و توانبخشی این بیماران بهره گرفت. البته نتیجه‌گیری قطعی مستلزم انجام مطالعات بیشتر در این زمینه و به‌ویژه در زمینه کنترل روند درمان بیماران مبتلا به MS است.

### سپاسگزاری

این مطالعه حاصل طرح تحقیقاتی مصوب معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران به شماره ۶۹۳۳-۳۲-۰۲-۸۷ است.

پالس‌های عصبی ارسال شده به مغز توسط هر یک از گوش‌ها نسبت داده‌اند(۶).

### نتیجه‌گیری

براساس نتایج به‌دست آمده، در MS ممکن است حساسیت شنوایی هنجار باشد، اما عملکرد سیستم شنوایی مرکزی در سطح ساقه مغز، که در درک گفتار در موقعیت‌هایی که نیاز به تعامل دوگوشی دارند نقش عمده دارد، در این گروه از بیماران ضعف عملکرد نشان می‌دهد. بنابراین، مشکل این افراد در مقایسه اطلاعات زمانی دو گوش احتمالاً ناشی از آسیب سیستم مرکزی در سطح ساقه مغز است. به نظر می‌رسد استفاده از آزمون اختلاف سطح پوشش مقیاسی برای سنجش توانایی فرد در استفاده از اختلاف سطح دوگوشی نسبت به منابع صوتی مجزا و در نتیجه

## REFERENCES

1. Brassat D. Pathophysiology of multiple sclerosis. *Presse Med.* 2010;39(3):341-8.
2. Grénman R. Involvement of the audiovestibular system in multiple sclerosis. An otoneurologic and audiologic study. *Acta Otolaryngol suppl.*
4. Alekseeva NS, Kirichenko IM, Zavalishin IA, Peresedova AV, Fedin PA, Klochkov AM. The role of the otoneurological method in early diagnosis of multiple sclerosis. *Vestn Otorinolaringol.* 2006;(6):18-22. Russian.
5. Bellis TJ. Assessment and management of central auditory processing disorder, in the educational setting: from science to practice. 2<sup>nd</sup> ed. San Diego: Singular publishing group; 2002.
6. Matathias O, Sohmer H, Biton V. Central auditory tests and auditory nerve-brainstem evoked responses in multiple sclerosis. *Acta Otolaryngol.* 1985;99(3-4):369-76.
7. Buschermöhle M, Verhey JL, Feudel U, Freund JA. The role of the auditory periphery in comodulation detection difference and comodulation masking release. *Biol Cybern.* 2007;97(5-6):397-411.
- 1985;420:1-95.
3. Doris-Eva B. Measures of binaural interaction. In: Chermak GD, Musiek FE. *Central auditory processing disorders.* San Diego: Singular publishing group; 2006. p. 257-86.
8. Wilson RH, Moncrieff DW, Townsend EA, Pillion AL. Development of a 500-Hz masking-level difference protocol for clinic use. *J Am Acad Audiol.* 2003;14(1):1-8.
9. Olsen WO, Noffsinger D. Masking level differences for cochlear and brain stem lesions. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1976;85(6 PT. 1):820-5.
10. Güven AG, Mutlu M. The use of masking level differences in evaluating central auditory processing: the norms for the normal hearing subjects. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg.* 2003;10(3):93-7. Turkish.
11. Hendlar T, Squires NK, Emmerich DS. Psychophysical measures of central auditory dysfunction in multiple sclerosis: neurophysiological and neuroanatomical correlates. *Ear Hear.* 1990;11(6):403-16.

12. Hannley M, Jerger JF, Rivera VM. Relationships among auditory brain stem responses, masking level differences and the acoustic reflex in multiple sclerosis. *Audiology*. 1983;22(1):20-33.
13. Musiek FE, Gollegly KM, Kibbe KS, Reeves AG. Electrophysiologic and behavioral auditory findings in multiple sclerosis. *Am J Otol*. 1989;10(5):343-50
14. Jiang D, McAlpine D, Palmer AR. Detectability index measures of binaural masking level difference across populations of inferior colliculus neurons. *J Neurosci*. 1997;17(23):9331-9.
15. Palmer AR, Shackleton TM. The physiological basis of the binaural masking level difference. *Acta Acustica united with Acustica*. 2002;88(3):312-9.