

بررسی بالینی و الکترونوروگرافیک درگیری اعصاب محیطی در بیماران دیابتی ساکن شیراز

محمود سوید: دانشیار دانشگاه علوم پزشکی شیراز، بیمارستان نمازی، مرکز تحقیقات غدد درون ریز متابولیسم
محمد رضا قوانینی: استاد دانشگاه علوم پزشکی شیراز، بخش توانبخشی
الهه شیردل: متخصص توانبخشی
غلامحسین عمرانی*: استاد دانشگاه علوم پزشکی شیراز، بیمارستان نمازی، مرکز تحقیقات غدد درون ریز متابولیسم

چکیده

مقدمه: نوروپاتی از جمله عوارض شایع بیماری دیابت است. الکترونوروگرافی و معاینه بالینی ارزش بسیاری در تشخیص زودرس و نهایتاً جلوگیری از عوارض ناتوان کننده آن دارد.

روشها: ۱۰۳ بیمار دیابتی با میانگین سنی $52/6 \pm 14$ سال به روش تصادفی از مراجعان به درمانگاه غدد دانشگاه علوم پزشکی شیراز انتخاب شدند. ۲۹/۴٪ بیماران مبتلا به نوع ۱ و ۷۰/۶٪ به نوع ۲ دیابت مبتلا بودند. در تمام بیماران شرح حال، معاینه عصبی و الکترونوروگرافی شامل اندازه گیری سرعت هدایت عصبی و ارتفاع موج و زمان تأخیر دورین (distal) در سه عصب حسی و حرکتی و رفلکس H (هوفمان) بررسی شد.

یافته‌ها: ۷۹/۴٪ بیماران دارای حداقل یک یافته بالینی و الکترونوروگرافی غیرطبیعی بودند. شیوع نوروپاتی با مدت بیماری رابطه مستقیم داشت ($P < 0/05$). شایعترین شکایات بیماران احساس مورمور و خواب رفتگی اندامها (۰/۷۲) و سوزش پاها (۰/۳۶) بود. شایعترین یافته معاینه کاهش رفلکس مچ پا (۰/۹۲) و کاهش حس ارتعاش در پاها (۰/۷۶) بود. غیرطبیعی بودن رفلکس H (۰/۹۲/۵) و کاهش ارتفاع موج حسی عصب پروئثال سطحی (۰/۷۹) شایعترین یافته‌ها در الکترونوروگرافی بودند. بین یافته‌های بالینی و یافته‌های الکترونوروگرافی ارتباط معنی داری وجود داشت.

نتیجه گیری: نوروپاتی در بیماران دیابتی ما شیوع بیش از حد معمول دارد. با توجه به همخوانی معاینات بالینی با نتایج الکترونوروگرافی، توجه بیشتر پزشکان به معاینه بالینی و شکایات بیماران دیابتی توصیه می‌شود.

کلیدواژه‌ها: نوروپاتی دیابتی، دیابت قندی، نوروپاتی محیطی، الکترونوروگرافی

مقدمه

عامل مستعدکننده بروز ضایعات پا و قطع عضو در دیابت است (۴). علاوه بر این درد و علائم حسی و حرکتی این عارضه به ناتوانی جسمی و عوارض روحی و در نهایت زمین گیر شدن بیمار منجر می‌شوند. در مجموع می‌توان گفت که نوروپاتی محیطی اگرچه معمولاً منجر به مرگ نمی‌شود، از علل عمده ازکارافتادگی در دیابت است (۵). بنابراین تشخیص زودرس این عارضه برای پیشگیری از

دیابت شایعترین علت درگیری اعصاب محیطی است (۱) و حدود ۵۰٪ موارد نوروپاتی به علت بیماری دیابت می‌باشد (۲). به طور کلی حدود ۷٪ بیماران دیابتی در سال اول تشخیص دچار درگیری اعصاب می‌شوند که با طولانی شدن مدت بیماری شیوع آن افزایش یافته و بعد از ۲۵ سال به بیش از ۵۰٪ می‌رسد (۳). نوروپاتی محیطی مهمترین

* نشانی: شیراز، بیمارستان نمازی، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم

رفلکس‌های عمقی وتری، آستانه ارتعاش و حس موقعیت بود.

قدرت عضلات در گروه‌های عضلانی نزدیکین (proximal) و دورین (distal) اندام‌های بالایی و پایینی اندازه‌گیری و از ۰ تا ۵ درجه بندی می‌شد. رفلکس‌های عمقی وتری در نواحی دو سربازو، سه سربازو، براکیورادیالیس، زانو و مچ پا در هر دو طرف بررسی می‌شد. در معاینه حس ارتعاش از یک دیپازون با فرکانس ۱۲۸ هرتز استفاده می‌شد که بر روی سطح پشتی پا و پشت دستها قرار داده می‌شد و زمانی که بیمار اظهار می‌داشت دیگر ارتعاشی حس نمی‌کند، با فرد معاینه‌کننده مقایسه می‌شد (۷). شکایات بیمار به چهار قسمت عمده شامل احساس خواب رفتگی و مورمور در اندام‌های بالایی و پایینی، احساس درد، احساس ضعف اندامها و احساس سوزش طبقه بندی می‌شد. در بخش بررسی پرابالینی (paraclinical) معاینه الکترونوروگرافی انجام می‌شد و سه عصب حرکتی میانی (median)، پروئال عمقی و تیبیال پشتی (posterior tibial) و سه عصب حسی سورال، پروئال سطحی و میانی مورد معاینه قرار می‌گرفتند. در هر یک از این شش عصب سرعت هدایت عصب (nerve conduction velocity, NCV) و تأخیر دورین (distal latency, DL) و ارتفاع موج (amplitude) بررسی می‌شد. همچنین رفلکس H* (Hoffman) در هر دو پا در عضله گاستروکنمیوس اندازه‌گیری می‌شد (۸). در انجام الکترونوروگرافی از دستگاه (Medelec Medelec) و Mystro MS 25, Oxford Instruments, Medelec, UK) الکتروود سطحی استفاده می‌شد. تنظیم دستگاه در بررسی اعصاب حرکتی شامل Sweep speed: 2msec/div و فرکانس 8HZ-8KHZ و Gain=200-1000µv بود و در بررسی اعصاب حسی از Gain:10-20µv, sweep speed: 2msec/div و فرکانس 8HZ-1.6KHZ استفاده می‌شد. نتایج بررسی‌های الکترونورولوژی براساس معیارهای

عوارض ناشی از آن مهم می‌باشد. بررسی الکترونورولوژی برای تشخیص نوروپاتی دیابت حساسیت زیاد دارد ولی به علت نیاز به وسایل پیچیده همیشه در دسترس نبوده و وقت‌گیر و پرهزینه است (۶). هدف این مطالعه بررسی میزان شیوع علائم درگیری اعصاب محیطی در بیماران دیابتی ساکن شیراز و تعیین میزان حساسیت و ویژگی یافته‌های بالینی و شکایت‌های بیمار در تشخیص نوروپاتی دیابت و میزان ارتباط یافته‌های بالینی با نتایج الکترونوروگرافی است.

روشها

تعداد ۱۰۳ بیمار مبتلا به دیابت که در درمانگاه‌های غدد وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شیراز تحت پیگیری بودند و بیماری دیابت آنها به اثبات رسیده بود، انتخاب شدند. روش انتخاب بیماران به صورت متوالی بود. کلیه بیماران دیابتی که در یک فاصله زمانی سه ماهه به درمانگاه‌های غدد مراجعه کرده بودند بدون توجه به وجود و نبود علائم عصبی برای شرکت در مطالعه دعوت شدند. معیارهای خروج از مطالعه شامل موارد زیر بود: (۱) ابتلا به بیماریهای دیگری که می‌توانند سبب درگیری اعصاب محیطی شوند، شامل نارسایی کلیه، هیپوتیروئیدی درمان نشده، بیماریهای عروق محیطی، و سرطان‌ها (۲) مصرف داروهایی که بر علائم عصبی یا بررسی‌های الکترونوروگرافی مؤثر هستند مانند داروهای ضد تشنج و داروهای ضدآریتمی (۳) عدم تمایل بیمار به شرکت در مطالعه در هر کدام از مراحل. بیماران انتخاب شده شامل ۶۷ زن (۶۵٪) و ۳۶ مرد (۳۵٪) با محدوده سنی ۱۶ تا ۷۷، میانگین سنی ۵۲/۶ و میانگین ۵۴ سال بودند. ۳۰ نفر (۲۹/۴٪) مبتلا به دیابت نوع ۱ و ۷۲ نفر (۷۰/۶٪) مبتلا به دیابت نوع ۲ بودند. میانگین قند خون ناشتای بیماران در سه ماه قبل از بررسی ۳۲ ± ۱۶۵ و دو ساعت پس از ناشتایی ۴۳ ± ۱۹۴ میلی‌گرم درصد بود. از بیماران پس از اخذ رضایت نامه کتبی توسط پرسشنامه داده‌های لازم اخذ می‌شد. در این پرسشنامه‌ها درباره مدت بیماری، نوع دیابت، سابقه بیماریهای زمینه‌ای، شکایت بیمار، و نوع داروی مصرفی سؤال می‌شد. معاینات شامل ارزیابی قدرت عضلات،

* رفلکس H زمانی را می‌سنجد که لازم است تا تحریک وارده به فیبرهای حسی گروه IA در جهت ارتودرومیک سیر کرده و پس از عبور از سیناپس با نورون حرکتی آلفا در نخاع، در امتداد آکسون حرکتی مربوط برگردد. با این روش می‌توان هدایت اعصاب حرکتی و حسی نزدیکین (پروگزیمال) و ریشه‌های نخاعی را بررسی کرد.

میچ پا بوده است (حساسیت ۹۴٪) و درعین حال ۱۹٪ موارد مثبت کاذب نیز وجود داشت (ویژگی ۸۱٪). کمترین حساسیت مربوط به غیرطبیعی بودن حس موقعیت بود (حساسیت ۱۲٪) ولی ویژگی آن ۱۰۰٪ بود یعنی هیچ مورد مثبت کاذبی وجود نداشت. به طور کلی به ترتیب اولویت غیرطبیعی بودن رفلکس میچ پا، حس ارتعاش در پا، حس ارتعاش در دست و رفلکس زانو در بیماران نوروپاتی دیابتی دارای ارزش تشخیصی بالایی بودند (جدول ۲). شایعترین یافته ها در الکترونوروگرافی شامل غیرطبیعی بودن رفلکس H (۹۲/۵٪) و کاهش ارتفاع موج حسی عصب پروئثال سطحی (۷۹٪) بود. کاهش سرعت هدایت عصبی و اختلال در تأخیر دورین (distal latency) به ترتیب شیوع کمتری داشتند.

بحث

درگیری اعصاب محیطی از عوارض شایع دیابت است و در مطالعات مختلف میزان شیوع نوروپاتی از ۵ تا ۸۰٪ گزارش شده است (۱۱-۱۴). علت تفاوت زیاد در نتایج مطالعات را می توان به چند شکل توجیه کرد: تفاوت در میزان کنترل قند بیماران، تفاوت در شاخص های حداقل در تشخیص نوروپاتی و متفاوت بودن روشها و وسایل تشخیص نوروپاتی؛ مثلاً اگر علائم بالینی مانند کاهش رفلکس ها و حس ارتعاش ملاک تشخیص قرار گیرند، میزان درگیری به طور کلی حدود ۲۸٪ می باشد (۱۳) ولی اگر روشهای الکترونورولوژی مورد استفاده قرار گیرند، میزان درگیری به ۸۰٪ می رسد (۱۱). در مطالعه ما ۷۴٪ کل بیماران از نظر رفلکس میچ پا و ۶۰٪ از نظر حس ارتعاش دچار اختلال بودند در صورتی که

موجود در منابع معتبر تفسیر شد (۹). وجود اختلال در حداقل یکی از یافته های الکترونوروگرافی همراه با حداقل یکی از یافته های معاینه برای تشخیص نوروپاتی بالینی دیابت ضروری بود (۱۰).

برای مقایسه میانگین متغیرهای پیوسته و ناپیوسته به ترتیب از آزمون های t و مجذور کای استفاده شد. تعیین میزان همبستگی با استفاده از ضریب همبستگی پیرسون انجام گردید. در همه موارد $P < 0.05$ با اهمیت تلقی شد. بررسی های آماری با استفاده از SPSS-version 8 انجام شد.

یافته ها

از ۱۰۳ بیمار مورد مطالعه ۸۲ نفر (۷۹/۶٪) مبتلا به درگیری اعصاب محیطی بودند. ۹۰٪ بیماران مبتلا به نوع ۱ و ۷۵٪ بیماران مبتلا به نوع ۲ دیابت، دچار نوروپاتی بودند که این اختلاف با $P < 0.01$ معنی دار بود. طول مدت بیماری حداقل ۴ ماه و حداکثر ۳۲ سال بود. بین مدت زمان ابتلا به بیماری و شیوع نوروپاتی ارتباط مستقیم وجود داشت ($P < 0.05$) ولی بین سن بیماران و میزان شیوع نوروپاتی رابطه معنی داری وجود نداشت ($P < 0.2$). شایع ترین شکایت بیماران احساس خواب رفتگی و مورمور در اندام های پایینی و بالایی بود. احساس سوزش کف پا دومین شکایت بیماران بود. این دو شکایت در گروهی که در الکترونوروگرافی نوروپاتی داشتند نسبت به گروهی که نوروپاتی نداشتند اختلاف آماری معنی داری داشت. شکایت از درد کف پا و احساس ضعف عضلانی بین دو گروه اختلاف معنی داری نداشت (جدول ۱).
بررسی یافته های معاینه بالینی: شایعترین و حساس ترین یافته بالینی در تشخیص نوروپاتی دیابت کاهش رفلکس

جدول ۱- فراوانی شکایات بالینی در ۸۲ بیمار دیابتی مبتلا به نوروپاتی

شکایات بیمار	فراوانی	حساسیت (فراوانی نسبی)	ویژگی	P*
خواب رفتگی و مورمور کردن	۵۹	۷۲٪	۷۱٪	۰/۰۰۰۶
سوزش کف پا	۳۰	۳۶٪	۹۵٪	۰/۰۲
درد	۲۷	۳۳٪	۸۶٪	۰/۱۰
احساس ضعف اندامها	۳۳	۴۰٪	۸۱٪	۰/۱۲

* میزان P مربوط است به اهمیت آماری اختلاف بین گروهی که در الکترونوروگرافی نوروپاتی داشتند نسبت به آنهایی که نوروپاتی نداشتند.

میزان درگیری از نظر این دو متغیر در مطالعات مشابه بین ۷ تا حداکثر ۵۰٪ بوده است (۳، ۱۱-۱۵). علت این اختلاف به احتمال زیاد بد بودن کنترل قند خون بیماران بوده است. در بررسی ما مانند مطالعات پیشین بین مدت بیماری و شیوع نوروپاتی رابطه مثبت وجود داشت (۱۶) اما از نظر شیوع سنی، با در نظر گرفتن مدت بیماری بین سن بیمار و میزان ابتلا به نوروپاتی ارتباطی وجود نداشت. در برخی مطالعات با افزایش سن شیوع نوروپاتی هم افزایش یافته است (۱۳-۱۵). در بیماران ما شایعترین شکایت سوزن سوزن شدن اندامها و فراوانترین یافته در معاینه بالینی کاهش رفلکس مچ پا و کم شدن حس ارتعاش بود که این با مطالعات قبلی انجام شده مطابقت دارد (۱، ۱۷). علت کاهش رفلکسهای وتری عمقی در دیابت، درگیری اعصاب آوران و وایران مربوط به دوکهای ماهیچه‌ای است و نه ضعف عضلانی (۱۷). در مطالعه ما افزایش آستانه درک ارتعاش دارای حساسیت ۷۶٪ و ویژگی ۲۴٪ بود که تقریباً با نتایج مطالعات مشابه هماهنگی دارد (۸). به منظور بررسی ارتباط بین یافته‌های بالینی و شکایات بیمار با یافته‌های الکترونوروگرافی سعی شده است که

یافته‌های بالینی که حساسیت تشخیصی بیشتری داشته اند با یافته‌های الکترونوروگرافی که حساسیت تشخیصی بالایی دارند (پارامترهای مختلف عصب پروئال سطحی و رفلکس H) مورد مقایسه قرار گیرند و نتیجه به صورت یک عدد اعشاری نمایش داده شود که هر چه این عدد به یک نزدیکتر باشد، نشانگر ارتباط بیشتر این دو متغیر با یکدیگر است (جدول ۳). میزان معنی دار بودن این ارتباط نیز با میزان P نشان داده شده است. غیرطبیعی بودن رفلکس H که در اکثر منابع به عنوان حساس‌ترین آزمون تشخیصی نوروپاتی دیابتی شناخته شده است (۸) با غیرطبیعی بودن رفلکس مچ پا، و ارتفاع موج عصب پروئال سطحی با غیرطبیعی بودن حس ارتعاش رابطه معنی‌داری (t=۰/۸۶) دارند. در مجموع می‌توان گفت که نوروپاتی دیابتی در بیماران ما شیوع بیش از معمول داشته که این کنترل دقیق‌تر قند خون بیماران را طلب می‌نماید. بین یافته‌های بالینی و شکایات بیمار با یافته‌های الکترونوروگرافی همخوانی قابل توجهی وجود دارد و این مطلب ضرورت توجه بیشتر پزشکان به معاینه بالینی و

جدول ۲- فراوانی یافته‌های معاینه بالینی در ۸۲ بیمار دیابتی مبتلا به نوروپاتی.

یافته های بالینی	فراوانی	حساسیت (فراوانی نسبی)	ویژگی	میزان P*
غیرطبیعی بودن رفلکس مچ پا	۷۷	٪۹۴	٪۸۱	۰/۰۰۰۰۱
غیرطبیعی بودن حس ارتعاش در پا	۶۲	٪۷۶	٪۷۶	۰/۰۰۰۰۲
غیرطبیعی بودن رفلکس زانو	۵۵	٪۶۷	٪۹۰	۰/۰۰۰۱
غیرطبیعی بودن احساس ارتعاش در دست	۵۷	٪۶۳	٪۸۱	۰/۰۰۰۰۸
غیرطبیعی بودن رفلکس عمقی اندام بالایی	۴۰	٪۴۹	٪۱۰۰	۰/۰۰۰۲
غیرطبیعی بودن قدرت عضلات دورین (distal)	۳۲	٪۳۹	٪۸۶	۰/۰۰۹
غیرطبیعی بودن حس موقعیت	۱۰	٪۱۲	٪۱۰۰	۰/۲

* میزان P مربوط است به اهمیت آماری اختلاف بین گروهی که در الکترونوروگرافی نوروپاتی داشتند نسبت به آنهایی که نوروپاتی نداشتند.

جدول ۳- میزان رابطه بین یافته های بالینی با غیرطبیعی بودن الکترونوروگرافی عصب پروئئال سطحی و رفلکس H در ۱۰۳ بیمار دیابتی

رفلکس H	ارتفاع موج	تأخیر دورین (distal)	سرعت هدایت عصب	یافته بالینی
r=۰/۶۹ P= ۰/۰۰۰۵	r=۰/۸۶ P= ۰/۰۲	r=۰/۴۴ P= ۰/۹	*r=۰/۶۱ P= ۰/۰۳	اختلال در حس ارتعاش اندام بالایی
r=۰/۷۳ P= ۰/۰۰۰۴	r=۰/۷۱ P= ۰/۰۰۵	r=۰/۳۱ P= ۰/۴	r=۰/۶۹ P= ۰/۰۰۷	اختلال در حس ارتعاش اندام پایینی
r=۰/۷۶ P= ۰/۰۰۰۱	r=۰/۶۸ P= ۰/۰۰۲	r=۰/۳۸ P= ۰/۳	r=۰/۶۶ P= ۰/۰۰۳	غیر طبیعی بودن رفلکس زانو
r=۰/۸۶ P= ۰/۰۰۰۰۱	r= ۰/۷۲ P= ۰/۰۰۳	r= ۰/۱۹ P= ۰/۰۵	r=۰/۷۱ P= ۰/۰۰۰۵	غیر طبیعی بودن رفلکس مچ پا
r=۰/۵۱ P= ۰/۰۰۴	r=۰/۴۳ P= ۰/۲	r=۰/۶۷ P= ۰/۵	r=۰/۴۳ P= ۰/۵	وجود درد
r=۰/۷۰ P= ۰/۰۴	r=۰/۶۷ P= ۰/۰۳	r=۰/۲۹ P= ۰/۰۲	r=۰/۶۷ P= ۰/۰۰۹	وجود خواب رفتگی

*r= ضریب همبستگی بین یافته های بالینی با یافته های الکترونوروگرافی

سپاسگزاری

از کارکنان بخش پزشکی فیزیکی و توانبخشی بیمارستان نمازی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شیراز که در انجام بررسی های الکترونوروگرافی بیماران کمال همکاری را داشتند، سپاسگزاریم.

شکایات بیمار برای تشخیص نوروپاتی دیابتی و خودداری از بررسی های پرخرج الکترونورولوژی را نشان می دهد. مطالعات وسیع تر و آینده نگر برای بررسی ارتباط بین یافته های بالینی و عوارض درازمدت نوروپاتی به ویژه عوارض پا توصیه می شود.

مآخذ

- Latov N. Peripheral neuropathies. In: Rowland LP (editor). *Merritt's Neurology*, 10th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p 605-28.
- Lin KP, Kwan SY, Chen SY, Chen SS, Yeung KB, Chiv LE. Generalized neuropathy in Taiwan: an etiologic survey. *Neuroepidemiology* 1993; 12: 257-61.
- Vinik AI, Mitchell BD, Leichter SB, Wagner AL, O. Brian JT, Georges LP. Epidemiology of the complications of diabetes. In: Lesli RDG, Robbins DC (editors). *Diabetes: Clinical Science in Practice*. Cambridge University Press; 1995. p 221-30.
- Benotmane A, Mohammadi F, Ayed F. Diabetic foot lesions: etiologic and prognostic factors. *Diabetes & Metabolism* 2000; 26: 113-22.
- Macleod A, Sonksen P. Diabetic neuropathy, In: Shaw KM (editor). *Diabetic Complications*. Chichester: John Wiley & Sons; 1996. p 123-47.
- Ewsmoens JM, Mckenna MJ, Feingold DM, Ahmad BK. Sensory testing versus nerve conduction velocity in diabetic polyneuropathy. *Muscle Nerve* 1992; 15: 1334-9.
- Liniger C, Albeanu A, Bloise D, Assal J Ph. The tuning fork revisited. *Diabetic Medicine* 1990; 7: 859-64.
- Proceedings of a consensus development conference on standardized measures in diabetic neuropathy. *Neurology* 1992; 42: 1823-39.
- Daube JR. Nerve conduction studies. In: Aminoff JR (editor). *Electrodiagnosis in Clinical Neurology*, 4th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone; 1999. p 253-89.

10. Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. *Neurology* 1988; 38: 1161-5.
11. Valk GD, Nauta JJP, Strijers RLM, Bertelsmann FW. Clinical examination versus neurophysiological examination in the diagnosis of diabetic polyneuropathy. *Diabetic Medicine* 1992; 9: 716-21.
12. Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, Brown MB, Canal N, Greene DA. A practical two step quantitative clinical and electrophysiologic assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1994; 17: 1281-9.
13. Young MJ, Boulton AJM, Macleod AF, Williams DRR, Sonksen PH. A multicenter study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia* 1993; 36: 150-4.
14. Armstrong FM, Bradbury JE, Ellis SH. A study of peripheral diabetic neuropathy. The implication of age-related reference values. *Diabetic Medicine* 1991; 8: S94-S99.
15. Ashok S, Ramu M, Deepa R, Mohan V. Prevalence of neuropathy in type 2 diabetic patients attending a diabetic center in south India. *Journal of Association of Physicians of India* 2002; 50: 546-50.
16. Vinik AI, Pittenger GL, McNitt P, Stansberry KB. Diabetic neuropathy. In: Le Roith D, Taylor SI, Olefsky JM (editors). *Diabetes Mellitus*, 2nd edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p 910-34.
17. Victor M, Ropper AH. Disease of the peripheral nerves. In: Victor M, Ropper AH (editors). *Adams and Victor's Principles of Neurology*, 7th edition. New York. McGraw Hill; 2001. p 1370-445.