



**RBO**

REVISTA BRASILEIRA DE ORTOPEDIA

[www.rbo.org.br](http://www.rbo.org.br)



## Artigo original

# Risco de lesão do feixe vasculonervoso após fratura do calcâneo: comparação entre três técnicas



CrossMark

Pedro José Labronici<sup>a,\*</sup>, Vitor Rodrigues Reder<sup>b</sup>,  
 Guilherme Ferreira de Araujo Marins Filho<sup>b</sup>, Robinson Esteves Santos Pires<sup>c</sup>,  
 Hélio Jorge Alvachian Fernandes<sup>d</sup> e Marcelo Tomanik Mercadante<sup>e</sup>

<sup>a</sup> Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, Brasil

<sup>b</sup> Serviço de Ortopedia e Traumatologia Prof. Dr. Donato D'Ángelo, Hospital Santa Teresa, Petrópolis, RJ, Brasil

<sup>c</sup> Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil

<sup>d</sup> Departamento de Ortopedia e Traumatologia, Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), São Paulo, SP, Brasil

<sup>e</sup> Santa Casa de São Paulo, Pavilhão Fernandinho Simonsen, São Paulo, SP, Brasil

## INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

### Histórico do artigo:

Recebido em 2 de maio de 2015

Aceito em 15 de junho de 2015

On-line em 12 de outubro de 2015

### Palavras-chave:

Calcâneo/lesões

Pinos ortopédicos

Parafusos ósseos

Procedimentos cirúrgicos

operatórios/métodos

## RESUMO

**Objetivo:** Verificar se o número de parafusos ou pinos colocados no calcânero aumentaria o risco de lesão quando usamos três técnicas diferentes para o tratamento das fraturas.

**Método:** Foram analisadas retrospectivamente 126 radiografias de pacientes que sofreram fratura desviada do calcânero. Foram analisadas três técnicas cirúrgicas sob a forma interobservador: 31 radiografias de pacientes tratados com placa não específica para o calcânero, 48 com placa específica e 47 com fixador externo. O risco de lesão das estruturas anatômicas em relação a cada fio de Kirschner ou parafuso foi determinado pelo sistema de graduação segundo a classificação de Lich. A quantificação do risco total de lesão das estruturas anatômicas na colocação de mais de um fio/parafuso foi calculada pela lei aditiva das probabilidades do produto para eventos independentes.

**Resultados:** Todos os modelos apresentaram um alto poder de explicação do risco avaliado, uma vez que os valores do coeficiente de determinação  $R^2$  são maiores do que 98,6 para todos os modelos. Portanto, o conjunto de variáveis estudado explica mais de 98,6% das variações dos riscos de lesão das artérias, veias ou dos nervos e podem ser classificados como excelentes modelos para prevenção de lesões.

**Conclusão:** O risco de lesão das artérias, veias ou dos nervos não é definido pelo total de pinos/parafusos. A região e a quantidade de pinos/parafusos em cada região definem e determinam melhor a distribuição do risco.

© 2015 Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [plabronici@globo.com](mailto:plabronici@globo.com) (P.J. Labronici).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbo.2015.06.008>

0102-3616/© 2015 Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

## Risk of injury to vascular-nerve bundle after calcaneal fracture: comparison among three techniques

### ABSTRACT

**Keywords:**

Calcaneus/injuries  
Orthopedic pins  
Bone screws  
Operative surgical procedures/methods

**Objective:** To ascertain whether the number of screws or pins placed in the calcaneus might increase the risk of injury when three different techniques for treating calcaneal fractures.

**Method:** 126 radiographs of patients who suffered displaced calcaneal fractures were retrospectively analyzed. Three surgical techniques were analyzed on an interobserver basis: 31 radiographs of patients treated using plates that were not specific for the calcaneus, 48 using specific plates and 47 using an external fixator. The risk of injury to the anatomical structures in relation to each Kirschner wire or screw was determined using a graded system in accordance with the Licht classification. The total risk of injury to the anatomical structures through placement of more than one wire/screw was quantified using the additive law of probabilities for the product, for independent events.

**Results:** All of the models presented high explanatory power for the risk evaluated, since the coefficient of determination values ( $R^2$ ) were greater than 98.6 for all the models. Therefore, the set of variables studied explained more than 98.6% of the variations in the risks of injury to arteries, veins or nerves and can be classified as excellent models for prevention of injuries.

**Conclusion:** The risk of injury to arteries, veins or nerves is not defined by the total number of pins/screws. The region and the number of pins/screws in each region define and determine the best distribution of the risk.

© 2015 Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

## Introdução

As fraturas do calcâneo representam 60% das fraturas do tarso.<sup>1,2</sup> Apesar de ser responsáveis somente por 1% a 2% do total de fraturas de todo o esqueleto, ainda são um grande desafio para os ortopedistas.<sup>2-6</sup> As fraturas do calcâneo são frequentemente causadas por trauma de alta energia em pacientes jovens e aproximadamente 75% são intra-articulares.<sup>4,7,8</sup> Essas fraturas apresentam elevada incidência de resultados insatisfatórios com grande morbidade para os pacientes.

O tratamento ideal para as fraturas intra-articulares do calcâneo permanece controverso, apesar dos avanços no diagnóstico por meio de imagem e pelas técnicas cirúrgicas.<sup>9</sup> Existem várias técnicas cirúrgicas para o tratamento das fratura intra-articulares desviadas. Redução aberta e fixação interna,<sup>5,9</sup> técnica minimamente invasiva,<sup>10</sup> percutânea<sup>11</sup> calcaneoplastia percutânea<sup>4</sup> e pelo fixador externo.<sup>12</sup> Independentemente da técnica usada, várias estruturas anatômicas na região medial do calcânero podem sofrer risco de lesão iatrogênica pelas pontas dos parafusos, brocas, pinos de fixador externo ou pelos fios de Kirschener.<sup>13-15</sup>

O objetivo deste trabalho foi verificar se o número de parafusos ou pinos colocados no calcânero aumentaria o risco de lesão com o uso de três técnicas diferentes para o tratamento das fraturas.

## Material

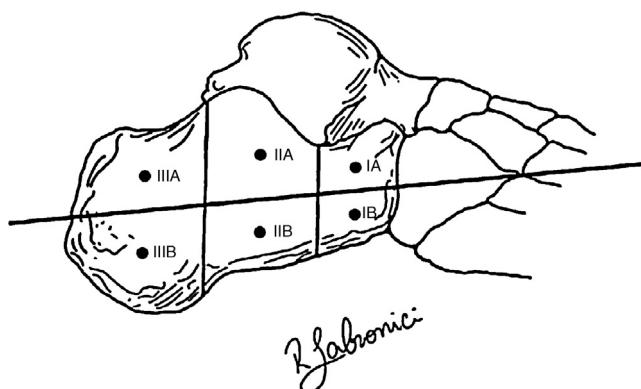
De 2013 a 2014 foram analisadas retrospectivamente 126 radiografias de pacientes que sofreram fratura desviada

do calcânero. Foram excluídas as fraturas sem desvio, fraturas tratadas conservadoramente e pacientes que não apresentavam a radiografia de controle do pós-operatório. Foram analisadas três técnicas cirúrgicas sob a forma interobservador: 31 radiografias de pacientes tratados com placa não específica para o calcânero, 48 com placa específica e 47 com fixador externo. Os pacientes foram tratados em quatro instituições.

Para calcular o risco de lesão do nervo, da artéria e veia, os calcâneos foram divididos em seis zonas distintas, conforme ilustrado na figura 1. Zonas IA e IB, localizadas na tuberosidade anterior do calcâneo, da linha da articulação calcâneo cuboide até uma linha na região do ângulo de Gisane; zonas IIA e IIB, na região do corpo do calcâneo, da linha do ângulo de Gisane até o fim da tuberosidade posterior do tálus e zonas IIIA e IIIB, localizadas na região da tuberosidade posterior do calcâneo.

Segundo Labronici et al.,<sup>15</sup> A probabilidade de lesão da artéria, da veia, do nervo e do tendão nas seis zonas estudadas foi baseada na classificação de Licht et al.<sup>16</sup> para alto risco, conforme ilustra a tabela 1. O estudo demonstrou que, por exemplo, a probabilidade de lesão da artéria quando se atravessa o córtex medial na zona IA é de 0,434 ou 43,4%.

Generalizando, a probabilidade total de lesão de um ponto anatômico para a colocação de n fios ou parafusos é a soma de todas as probabilidades individuais (um a um), menos as probabilidades de todas as combinações dois a dois, mais as probabilidades de todas as combinações três a três, menos as probabilidades de todas as combinações quatro a quatro, mais a soma de todas as probabilidades cinco



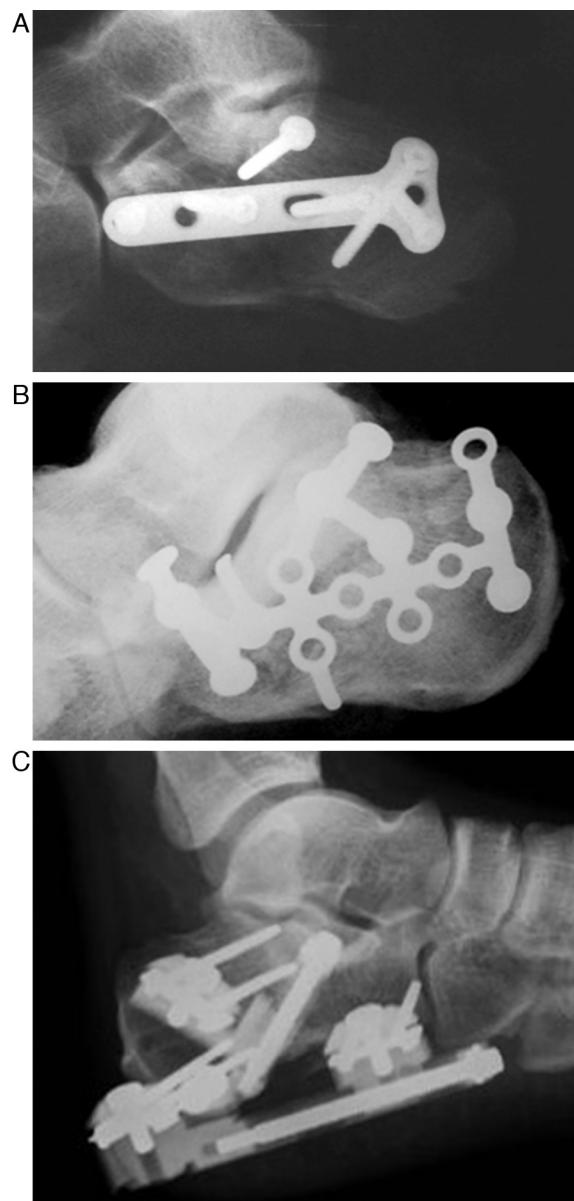
**Figura 1 – Esquema que mostra as seis zonas do calcâneo para o cálculo de risco de lesão do nervo, da artéria e da veia.**

a cinco, e assim por diante, até atingir as combinações n a n.  $\Sigma Pr(F_i) - \Sigma Pr(F_i \cap F_j) + \Sigma Pr(F_i \cap F_j \cap F_k) - \Sigma Pr(F_i \cap F_j \cap F_k \cap F_l) + \Sigma Pr(F_i \cap F_j \cap F_k \cap F_l \cap F_m) - Pr(F_1 \cap F_2 \cap F_3 \cap F_4 \cap F_5 \cap F_6)$

Essa foi a fórmula matemática a que se chegou para se encontrar o cálculo de risco que foi transformada para um programa de computador e, então, analisada por três pesquisadores independentes para medir as três técnicas usadas (fig. 2).

### Metodologia estatística

Os dados coletados foram analisados por análise de regressão linear múltipla no software SPSS (Statistical Package for the Social Science), versão 22.0. A análise de regressão linear múltipla é uma técnica de dependência confirmatória que tem por objetivo estudar o comportamento de uma variável dependente métrica em função de outras variáveis explicativas. O objetivo deste trabalho foi avaliar a relação entre o risco de lesão de uma artéria, veia ou um nervo com o número de parafusos/pinos colocado em cada região do calcâneo A1, A2, A3, B1, B2 e B3. Seja  $A_i$  o número de parafusos/pinos colocados na região A, índice 'i' e  $B_i$  o número de parafusos/pinos colocados na região B, índice 'i', o modelo geral de regressão linear que explica a relação entre o risco de lesar uma artéria, veia ou



**Figura 2 – (A) Radiografia de uma fratura do calcâneo tratada com placa não específica; (B) Radiografia com placa específica e (C) Radiografia com fixador externo.**

um nervo e o número de parafusos/colocados em cada região é dado por:

$$\text{Risco} = a_1A_1 + a_2A_2 + a_3A_3 + b_1B_1 + b_2B_2 + b_3B_3 + u, \quad (1)$$

Onde Risco é a variável dependente;  $a_i$  e  $b_i$  são os coeficientes angulares de cada respectiva variável  $A_i$  e  $B_i$ ; e  $u$  é o termo de erro ou resíduo, diferença entre o valor real do risco e o valor previsto pelo modelo. Esse erro representa as variáveis que não foram incluídas no modelo e podem ter algum poder de explicação do risco.

O modelo teórico escolhido não tem intercepto, pois o risco deve ser nulo quando não ocorrer colocação de parafuso/pino. Todos os parâmetros do modelo (1) foram estimados pelo método dos mínimos quadrados ordinários; a significância dos

**Tabela 1 – Probabilidade de lesão da artéria, veia, do nervo e do tendão segundo a zona do calcanhar**

Zona do calcanhar	Ponto de comparação			
	Artéria	Veia	Nervo	Tendão
I A	0,434	0,434	0,132	0,0
I B	0,208	0,208	0,132	0,0
II A	0,151	0,170	0,113	0,0
II B	0,038	0,038	0,038	0,0
III A	0,075	0,075	0,057	0,0
III B	0,019	0,019	0,019	0,0

Fonte: Dados do arquivo do Serviço.

**Tabela 2 - p-valores do teste de Kolmogorov-Smirnov para as variáveis risco de lesão de artérias, veias ou nervos; nos três procedimentos avaliados, colocação de placas não específicas, placas específicas para calcâneo e fixador externo**

Procedimento	Risco de lesão de artérias	Risco de lesão de veias	Risco de lesão de nervos
Placas não específicas	0,103	0,108	0,595
Placas específicas para calcâneos	0,134	0,116	0,195
Fixador externo	0,070	0,062	0,639

parâmetros foi avaliada pelo teste t de Student; a significância do modelo foi avaliada pelo teste F da Anova e os pressupostos do modelo distribuição normal da variável independente, ausência de heterocedasticidade e ausência de multicolineariedade foram analisados pelo teste de Kolmogorov-Smirnov, teste de Glejser e pelas estatísticas VIF e Tolerance, respectivamente.

Considerando que o risco de lesar uma artéria, veia ou um nervo é independente, foi proposto um modelo de regressão linear para cada um dos riscos, para cada tipo de procedimento analisado: colocação de placas não específicas, placas específicas para calcâneo e fixador externo. Obtiveram-se, assim, nove modelos de regressão. Além do modelo da análise de regressão linear múltipla, foi analisado o modelo de regressão simples entre o risco e o total de pinos (T) colocado dado por:

$$\text{Risco} = aT + e, \quad (2)$$

Onde  $a$  é o coeficiente angular da variável a ser estimado e  $e$  é o termo de erro.

Mesmo sabendo da recomendação de usar a regressão beta para a variável risco, por ser uma variável limitada no intervalo [0,1], optou-se pela regressão linear simples pela vantagem de ter fácil interpretação dos resultados e de que o tamanho amostral garantiu a não violação da normalidade para as variáveis e todos os modelos propostos não violaram as suposições do modelo de regressão linear múltipla (ausência de heterocedasticidade e ausência de multicolineariedade). Adicionalmente, os modelos foram avaliados por regressão beta, que confirmou a significância de todas as variáveis propostas, em todos os modelos.

## Resultados

A [tabela 2](#) demonstra os p-valores do teste de Kolmogorov-Smirnov que avaliou a normalidade da distribuição de cada uma das variáveis dependentes de risco, para cada tipo de procedimento analisado: colocação de placas não específicas, placas específicas para calcâneo e fixador externo. Observa-se que todos os p-valores maiores do que 5% não levam à rejeição da hipótese nula de normalidade, como desejado.

Além da normalidade, o teste de Glejser e as estatísticas VIF e Tolerance também garantiram ausência de heteroscedasticidade e multicolineariedade para todos os modelos propostos.

A [tabela 3](#) demonstra as estimativas dos coeficientes de cada modelo proposto descrito tal como foi definido na

equação (1). Para os nove modelos propostos, a significância estatística global do modelo foi confirmada (p-valor do teste F da Anova  $\ll 0,001$ ), bem como a significância de todas as variáveis (o número de pinos/parafusos em cada área) separadamente (p-valor do teste t de Student  $\ll 0,001$ ). Todos os modelos apresentaram um alto poder de explicação do risco avaliado, uma vez que os valores do coeficiente de Determinação  $R^2$  são maiores do que 98,6 para todos os modelos. Portanto, o conjunto de variáveis estudado explica mais de 98,6% das variações dos riscos de lesão das artérias, veias ou dos nervos e podem ser classificados como excelentes modelos para prevenção de lesões. Comparando os valores do coeficiente de Determinação  $R^2$  ajustados, observa-se que os modelos de previsão do risco de lesão do nervo são melhores, uma vez que explicam aproximadamente 100% do risco.

A [tabela 3](#) também analisa nas duas últimas linhas a correlação e os coeficientes de Determinação  $R^2$  do modelo proposto pela Equação (2) que considera o Risco somente em função do total de pinos/parafusos colocados. Observa-se que os modelos assim propostos apresentam baixo poder de explicação para o risco e nem serão exibidos. O risco de lesão das artérias, veias ou dos nervos não é definido pelo total de pinos/parafusos. A região e a quantidade de pinos/parafusos em cada região explicam e determinam melhor a distribuição do Risco.

## Discussão

Este trabalho usou para cada procedimento (placas não específicas, placas específicas para calcâneo e fixador externo) modelos estatísticos de regressão linear múltipla que estimam eficientemente o risco de lesão de artérias, veias e nervos a partir dos números de pinos/parafusos que cada procedimento usará em cada região. Para julgar qual procedimento é menos invasivo deve-se planejar o número de pinos/parafusos a ser colocado em cada região em cada procedimento e calcular o valor esperado do respectivo risco pelas equações obtidas. Os coeficientes estimados mostraram que os pinos/parafusos na região A1 são os que mais contribuem para aumentar o risco das lesões das artérias, veias ou dos nervos. Pinos/parafusos na região A2 e B1 também contribuem para os riscos de lesão.

O conhecimento meticuloso da anatomia do retropé é um importante pré-requisito para o planejamento na colocação de pinos e redução aberta e fixação interna nas fraturas do calcâneo. Estruturas contidas dentro do túnel do tarso, próximas da região medial do calcâneo, são vulneráveis a lesões por pinos, brocas ou parafusos que penetram no córtex medial do calcâneo.<sup>15</sup> Albert et al.<sup>17</sup> dividiram o calcâneo em três zonas. A zona I começa na articulação calcâneo cuboide e se estende posteriormente até o ângulo crítico de Gisane; a zona II inicia no ângulo de Gisane e se estende posteriormente incluindo toda a faceta posterior; e a zona III engloba a tuberosidade posterior. O risco de lesão das estruturas da região medial foi calculado para cada localização onde os pinos foram inseridos na região lateral. Concluíram que pinos colocados no osso subcondral da faceta posterior ou anterior ao ângulo crítico de Gisane podem aumentar o risco de lesão das estruturas médias do calcâneo. Labronici et al.<sup>15</sup> demonstraram que a divisão

**Tabela 3 – Estimativas dos coeficientes dos modelos de regressão linear e coeficiente de determinação do modelo ( $R^2$ )**

Coeficientes	Procedimento								
	Placas retas			Placas para calcâneos			Fixador externo		
	Risco para artéria	Risco para veia	Risco para nervo	Risco para artéria	Risco para veia	Risco para nervo	Risco para artéria	Risco para veia	Risco para nervo
A1	20,5	20,3	9,4	18,2	18,0	8,8	27,9	27,8	10,8
A2	11,7	12,3	8,8	8,5	9,0	7,5	10,6	11,6	9,0
A3	6,6	6,6	4,9	5,8	5,8	4,2	7,4	7,4	5,1
B1	8,8	8,7	8,1	10,9	10,9	9,0	13,9	13,8	10,6
B2	6,9	7,0	4,5	5,6	5,7	3,9	5,0	5,0	3,7
B3	5,5	5,6	3,0	4,2	4,2	2,5	4,2	4,3	2,4
R <sup>2</sup> do Modelo (1)	98,88	98,85	99,60	98,71	98,68	99,56	98,72	98,69	99,69
R <sup>2</sup> Ajustado do Modelo (1)	98,81	98,77	99,58	98,65	98,65	99,54	98,63	98,61	99,67
Correlação entre o total de pinos e o risco	0,68	0,68	0,63	0,60	0,61	0,82	0,59	0,60	0,82
R <sup>2</sup> do Modelo (2) envolvendo o total de pinos e o risco	0,46	0,46	0,40	0,36	0,37	0,67	0,35	0,36	0,67

em seis zonas é a mais reprodutiva com seus respectivos riscos de lesão das estruturas anatômicas. O risco de lesão pode ser quantificado pela lei aditiva das probabilidades, permite um melhor planejamento com relação aos locais de menor risco para a colocação de pinos. Porém, é importante ressaltar a dificuldade de prever a probabilidade de lesão neurovascular devido às variações anatômicas encontradas no canal do tarso com as subdivisões do nervo tibial em seus ramos plantares medial, lateral e alcaneanos mediais.

Alguns autores<sup>18-21</sup> observaram que a lesão mais frequente dos nervos cutâneos atinge o nervo sural lateralmente e o tibial posterior medialmente. Essas lesões normalmente resultam em hipoestesia e são tratadas conservadoramente, exceto se houver o desenvolvimento de neuroma, que deverá ser tratado cirurgicamente.

## Conclusão

Comparando as estimativas de risco obtidas, o cirurgião pode avaliar qual o procedimento mais seguro para evitar o risco de lesão das artérias, veias ou dos nervos.

Os coeficientes estimados mostraram que os pinos/parafusos na região A1 são os que mais contribuem para aumentar o risco das lesões das artérias, veias ou dos nervos. Pinos/parafusos na região A2 e B1 também contribuem para os riscos de lesão.

O risco de lesão das artérias, veias e dos nervos não é definido pelo total de pinos/parafusos. A região e a quantidade de pinos/parafusos em cada região explicam e determinam a distribuição do risco.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## REFERÊNCIAS

1. Rodríguez SR, Garduño RB, Raygoza CO. Surgical treatment of calcaneal fractures with a special titanium AO plate. *Acta Ortop Mex.* 2004;18 Supl 1:S34-8.
2. Medeiros CML, Henao JES, Rohenkohl C, Hirata LM, Baruffi NA, Klein Junior A, et al. Avaliação funcional das fraturas intra-articulares do calcâneo tratadas cirurgicamente. *Rev Bras Ortop.* 2008;43(11/12):482-9.
3. Banerjee R, Nickisch F, Easley ME, DiGiovanni C. Foot injuries. In: Browner BD, Jupiter JB, Levine AM, editors. *Skeletal trauma.* 4 ed. Philadelphia: Saunders; 2009. p. 2585-748.
4. Biggi F, Di Fabio S, D'Antimo C, Isoni F, Salvi C, Trevisani S. Percutaneous calcaneoplasty in displaced intraarticular calcaneal fractures. *J Orthop Traumatol.* 2013;14(4):307-10.
5. Frank MA, Berberian W, Liporace F. Calcaneal fractures: surgical exposure and fixation technique update. *Curr Orthop Pract.* 2011;22(1):4-11.
6. Ene R, Popescu D, Panaitescu C, Circota G, Cirstoiu M, Cirstoiu C. Low complications after minimally invasive fixation of calcaneus fracture. *J Med Life.* 2013;6(1):80-3.
7. Juliano P, Nguyen HV. Fractures of the calcaneus. *Orthop Clin North Am.* 2001;32(1):35-41.
8. Lutter LD, Mizel MS, Pfeffer GB. Orthopaedic knowledge update. Foot and ankle. Rosemont, IL: American Academy of Orthopaedic Surgeons; 1994.
9. Agren PH, Wretenberg P, Sayed-Noor AS. Operative versus nonoperative treatment of displaced intra-articular calcaneal fractures: a prospective, randomized, controlled multicenter trial. *J Bone Joint Surg Am.* 2013;95(15):1351-7.
10. Cao L, Weng W, Song S, Mao N, Li H, Cai Y, et al. Surgical treatment of calcaneal fractures of Sanders type II and III by a minimally invasive technique using a locking plate. *J Foot Ankle Surg.* 2015;54(1):76-81.
11. Brígido SA, Galli MM, Bleazey ST, Protzman NM. Modular stem fixed-bearing total ankle replacement: prospective results of 23 consecutive cases with 3-year follow-up. *J Foot Ankle Surg.* 2014;53(6):692-9.
12. Dayton P, Feilmeier M, Hensley NL. Technique for minimally invasive reduction of calcaneal fractures using small bilateral external fixation. *J Foot Ankle Surg.* 2014;53(3):376-82.
13. Mekhail AO, Ebraheim NA, Heck BE, Yeasting RA. Anatomic considerations for safe placement of calcaneal pins. *Clin Orthop Relat Res.* 1996;(332):254-9.
14. Santi MD, Botte MJ. External fixation of the calcaneus and talus: an anatomical study for safe pin insertion. *J Orthop Trauma.* 1996;10(7):487-91.
15. Labronici PJ, Pereira DN, Pilar PHVM, Franco JS, Serra MD, Cohen JC, et al. Localização segura na colocação dos pinos percutâneos no calcâneo. *Rev Bras Ortop.* 2012;47(4):455-9.
16. Licht NJ, Rowe DE, Ross LM. Pitfalls of pedicle screw fixation in the sacrum. A cadaver model. *Spine (Phila Pa 1976).* 1992;17(8):892-6.
17. Albert MJ, Waggoner SM, Smith JW. Internal fixation of calcaneus fractures: an anatomical study of structures at risk. *J Orthop Trauma.* 1995;9(2):107-12.
18. Harvey EJ, Grujic L, Early JS, Benirschke SK, Sangeorzan BJ. Morbidity associated with ORIF of intra-articular calcaneus fractures using a lateral approach. *Foot Ankle Int.* 2001;22(11):868-73.
19. Paley D, Hall H. Intra-articular fractures of the calcaneus. A critical analysis of results and prognostic factors. *J Bone Joint Surg Am.* 1993;75(3):342-54.
20. Sanders R. Displaced intra-articular fractures of the calcaneus. *J Bone Joint Surg Am.* 2000;82(2):225-50.
21. Rammelt S, Zwipp H. Calcaneus fractures: facts, controversies and recent developments. *Injury.* 2004;35(5):443-61.