

## 第九章：膀胱张力过低 – 新知

Dr. DAVID CONSIGLIERE, Singapore

Assistant Professor EDMUND CHIONG, Singapore

### 概论

膀胱张力过低定义含糊，逼尿肌收缩力减弱(Impaired Detrusor Contractility IDC)更能恰当形容 ICS 命名中的逼尿肌活动减退(underactive)/无收缩力(acontractile)。IDC 可能由逼尿肌或其支配神经的病变所引起。病理生理包括老化，神经药理学，激素及血管等因素。治疗的金标准为清洁间歇导尿。其它治疗可分为作用于膀胱支配神经，逼尿肌，或膀胱出口几类。这些方法的作用仍有待研究。

### 定义

膀胱张力过低一词(hypotonic)并无标准定义，其它名词如收缩力过低(hypocontractile)，反射过低(hyporeflexic)也曾被用于描述逼尿肌收缩幅度及持续时间不足，以至在无梗阻的情况下，亦不能完全排清膀胱。这正是 ICS 逼尿肌活动过低的定义。

无收缩力的逼尿肌(acontractile detrusor)在尿动力学测试时没有显示任何收缩。逼尿肌活动过低及无收缩力研究困难，分类系统亦相对多样化。

### 正常逼尿肌收缩总结

正常排尿有赖逼尿肌中全部平滑肌同时活动，造成膀胱压力整体增加，将尿液经尿道排出。逼尿肌收缩涉及平滑肌，间质(interstitial)及内部神经(intrinsic nerves)三个组织部份。胆碱能神经末端动作电位(action potential)释放乙酰胆碱神经递质(neurotransmitter)触发逼尿肌平滑肌细胞一系列的转变。这最后导致肌动蛋白(actin)及肌球蛋白(myosin)纤维之间的互动，使逼尿肌平滑肌细胞缩短。这兴奋收缩偶联机制(excitation-contraction coupling mechanism)，产生机械力。由收缩的细胞将收缩传递至无神经支配的肌肉细胞的，是机械偶联机制(mechanism of mechanical cell coupling)。

### 逼尿肌收缩的尿动力学参数(parameter)

#### 尿流率测定(uroflowmetry)

一项将 45 名患有膀胱出口梗阻(BOO)或逼尿肌收缩力减弱(IDC)男性的尿流率曲线跟临床及视觉尿动力学压力 – 流率相关的回顾性研究(retrospective study)显示尿流率测定作为一项单独的检查并不能辨别 BOO 或 IDC。亦有企图用视觉类似标度(visual analogue scale)来分辨 BOO 或 IDC 的尝试。

## 膀胱收缩力指数(Bladder contractility index BCI)及 Wmax

Abram 建议将 Schafer 的收缩力组别结合到 ICS 临时列线图(provisional nomogram) 以加入膀胱收缩力的指数(bladder contractility index)。

采用数式  $BCI=(P_{det}Q_{max} + 5 Q_{max})$  可对膀胱收缩力的强度区分作出定义：强  $BCI>150$ ，正常  $BCI100-150$  弱  $BCI<100$ (图 1)。这指数有助准确描述接受药物研究或手术治疗的患者。

可是，由于 BCI 列线图是基于男性 BOO 参数，所以并不适用于排尿动力有异的女性。

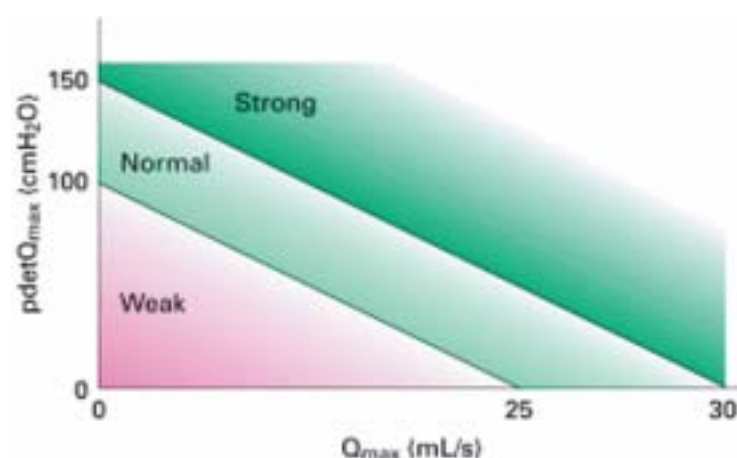


图 1. ICS 临时列线图

Wmax 参数代表有效收缩力变量 w 的最大值，在 291 各有各种病变的女性都表现良好再现性(reproducibility)。在另一就 116 名男患者的研究中这得到进一步确认。Wmax 随年纪增长呈近线性递减(linear decrease)，在女性减幅较大。

## 中断测试 PIP(I)(Stop test PIP(I))

机械中断尿流引致的等容逼尿肌压反映排尿时膀胱的收缩力。Tan 将中断测试的等容压力与压力尿流率测试在一群年老紧迫性失禁患者中作出比较。估计等容压力(projected isovolumetric pressure)可修正为一更可靠的参数 PIP(I)。  $PIP(I)=P_{det}Q_{max} + Q_{max}$ ，可容易从标准压力流率测试结果计算出来。

## 病因(Etiology)

IDC 可以由逼尿肌本身或其支配神经的病变所引起。逼尿肌支配神经可受各种疾病影响，包括：各种神经病、间盘突出、盆神经损伤、医源创伤、代谢毛病(糖尿,尿毒症)感染(吉巴综合征 Guillain Barre ,脊髓痨 tabes dorsalis)营养不良(维生素 B12 缺乏)或系统性疾病(副癌综合征 Paraneoplastic syndrome ,结缔组织病 connective tissue disease)等逼尿肌受损的情况，包括：

1. 不能产生足够压力
2. 不能维持收缩

涵盖 Wmax 参数的研究显示，随着年纪增长，在男女都可见逼尿肌有效收缩力减弱。

逼尿肌受损可以由收缩力减退做成，这在梗阻的患者中常见。其推论是用以排空膀胱的能量是有限的，面临梗阻时，这能量就不足以应付额外的负荷。在临床工作中，有很多 IDC 都由于成因不明而被命名为特发(idiopathic)的情况。

### 病理生理

#### 生物老化：

年老是否必然导致逼尿肌收缩力减弱仍未有定论。Mark 对 67 位有症状的男性的逼尿肌肌肉带作电刺激实验，结果无证据证明年龄与逼尿肌收缩力有关。Yu 以免全膀胱模型实验总结老年的膀胱在增压的速度，最高压，最大功率及对出口梗阻的反应全都减弱。Homma 对 65 男 51 女进行尿动力学测试，显示了最大逼尿肌压力(maximum detrusor pressure)及最大尿流率(max flow rate)在两性随着年龄增长都可见显著跌幅，其中以女性跌幅为较大。(图 2，图 3)。

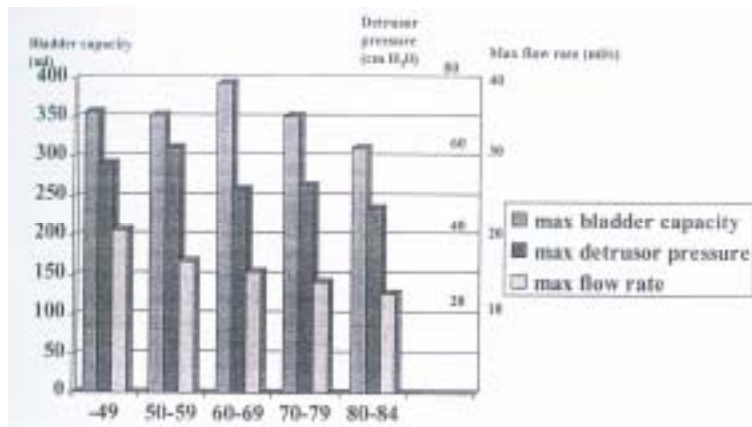


图 2

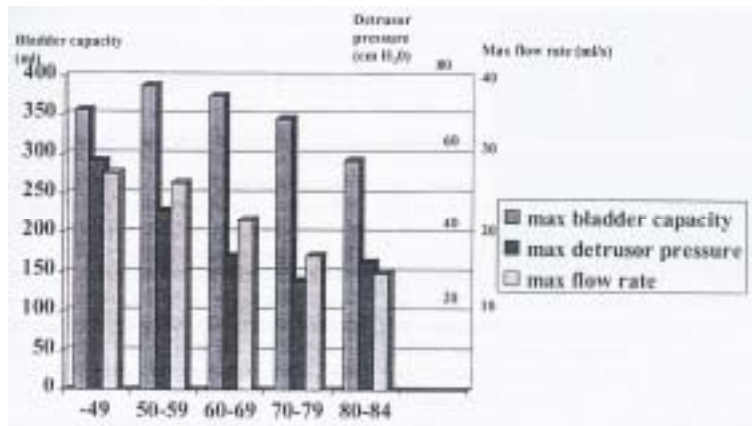


图 3

除了动物模型及尿动力学相关研究外,亦有不少研究比对老年排尿动能不良患者的尿动力学测试与超微结构(ultra structure)的比较。

Elbadawi 展示了逼尿肌功能不良或收缩力减弱,与逼尿肌活检在电子显微镜下可见的明显超微结构模式(pattern)有特殊关系。每种电子显微镜下模式包含两至全部三种逼尿肌组成部份(平滑肌、间质、内部神经),模式的特点在男女都是一样。伴有肌肉细胞重迭及轴索变性(axonal degeneration)的致密带模式(dense band pattern),就是老年逼尿肌中 IDC 的相关结构。

因此,经内窥镜逼尿肌活检对各种排尿功能不良的分类有临床实用价值。对经尿动力学证实收缩力过低的逼尿肌的一前瞻性定质及定量超微结构的研究,肯定了 IDC 的形态学基础。虽然,在定量研究中,受破坏细胞的数目在对照组中并不与年龄有相关性。

#### 神经药理学,激素及血管的关系

组织化学研究,在比对正常及紧张性过低的人类膀胱组织样本时,可见后者在乙酰胆碱酶阳性神经的密度有显著减少,而乙酰胆碱的浓度亦明显减低。

雌激素可能作用于中枢及周围神经系统影响排尿,亦可能直接作用于膀胱。在切除了卵巢的啮齿动物有迹象可见,长期的雌激素缺乏可引致逼尿肌平滑肌减少及轴索变性。逼尿肌对卡巴胆碱(Carbachol)刺激的收缩反应亦可见减弱。雌激素缺乏在 IDC 及其电子显微镜下模式所扮演角色仍待确定。

近期的研究集中于逼尿肌缺血作为老年引致 IDC 的机制。年老的鼠膀胱血流量减低,虽然顺应性正常但收缩力减弱。

#### 糖尿膀胱病变及 IDC

糖尿膀胱病变是糖尿的慢性并发症,其典型三联征为膀胱感觉减弱,容积增加及逼尿肌收缩力受损。自主及周围神经病变造成逼尿肌敏感性过低而长期的膀胱过度牵张(overstretch)则引致肌源性膀胱收缩力过低(hypocontractility)。Hampel 观察到在非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM)患者中患病率达 25%。

在一项 182 名患者的回顾性视觉尿动力学研究中,55%为逼尿肌反射亢进(Hyperreflexia),23%为 IDC,10%为逼尿肌反射消失(areflexia)。这正好指出在这些患者中,典型膀胱病变未必是最常见的尿动力学表现。因此,在治疗前应作谨慎的尿动力学评估。

在另一项 60 名患者的结合尿动力学及电生理测试的研究中,70%患有糖尿膀胱病变而全部患者都有下肢感觉缺损(sensation defect)。异常与糖尿的严重程度而非持续时间有关。

#### 逼尿肌过度活动与收缩力受损(Detrusor Hyperactivity with Impaired Contractility)

## DHIC)

Resnick & Yalla 在 1987 描述了一种未被发现的逼尿肌反射亢进。在这组患者中逼尿肌的过度活动与 IDC 相联系。这情况在留院的失禁女患者中患病率较高，临床征状跟其它种类的膀胱功能不良相似。可是，Griffiths 近期一项研究指出所谓(DHIC)其实是两种常见的但成因不同的病况，碰巧同时发生。

## 征状与尿动力学数据

提示逼尿肌收缩力减弱的下尿路症状包括感觉减弱，起尿缓慢(hesitancy)，要使劲排尿，尿流细弱以及断续，需重复排尿，排尿不清及需体位转始或完结排尿。溢流性失禁(overflow incontinence)亦可能发生。

在一泌尿妇科门诊求诊的 206 位患者当中，有 61.7%有排尿困难征状。27 名有征状及 13 名无征状妇女的尿动力学测试中，仅有一名尿流率低的患者无逼尿肌收缩力受损(IDC)。

在 100 名住院长者的患病率研究中，若剩余尿量大于 50ml 时，45%可见(经单信道膀胱内压测试)逼尿肌张力过低(hypotonic detrusor)一项就 55 名年老病人的回顾性研究中，发现尿潴留及紧迫感失禁在女性发生的频率相若。失张力(atonic)的神经源膀胱病是女性尿潴留的常见成因，而这又与糖尿病有密切联系。

## 治疗

治疗 IDC 的金标准为清洁间歇性导尿(clean intermittent catheterization) ,其它选择包括长期留置导尿管(尿道导尿管或耻骨上膀胱造口)或信道尿流改道(conduit urinary diversion)

CIC 对患者及其照顾者都可能带来不便，并发症亦时有发生。Madjar 及 Appell 在一实用的回顾中，综述了过去十年崭新或改良的其它疗法，并将其分类为：

1. 支配膀胱的神经的介入(intervention)
2. 逼尿肌本身的介入
3. 膀胱出口的介入

## 崭新的膀胱治疗

骶神经调制(sacral neuromodulation) 近期备受关注，主要用作治疗尿频尿急综合征，紧迫性尿失禁及间质膀胱炎(interstitial cystitis)。它对特发(idiopathic)非梗阻性慢尿潴留也有功效。有在两侧骶神经接连电极，以改善长期骶神经调制(chronic sacral neuromodulation)的有效性。

## 逼尿肌治疗

### 内部

电动(electromotive)膀胱内氯贝胆碱(bethanechol chloride)灌注(灌药后经膀胱

内阻极及腹表皮阴极传入脉冲电流)有助增强膀胱内压, 效果在神经疾病较慢性膀胱扩张显著。对电动灌注治疗的阴性反应与其后对口服贝胆碱的反应有相关性。此疗法在临床能否成为治疗的方案或选择病者的测试仍未确定。对贝胆碱的反应, 也可从膀胱充盈压力测试时的感觉以及从量度膀胱电知觉阈值(Electrical perception threshold)估计出来。

合并疗法亦有使用。膀胱内每周一次 PGE<sub>2</sub>(前列腺素 E<sub>2</sub>)灌注配合口服每日四次 50mg 贝胆碱的六周疗程与安慰剂相比反见有限疗效。在一涉及 119 患者的单盲随机对照研究中胆碱能药与甲种受体阻断剂( block)的合并治疗较单独使用更为有效, 而副作用仍属轻微。

其它治疗包括菊科(Echinaceae)及 Sabale 提取物(Urgegin), 也有用西沙必利(cisapride)在一女性慢性膀胱增强逼尿肌收缩力的报告。(作用为加强节后 postganglionic 胆碱能神经释放乙酰胆碱)

在动物实验中特纯粹肌肉衍生细胞(Muscle derived cell MDC)用基因工程使其表达  $\beta$  半乳糖苷酶( $\beta$ -galactosidase)再注射入 SCID 鼠的膀胱壁内。MDC 不单于下尿路存活, 更改良创后膀胱的收缩力。在注射后两星期开始, 已可见平滑肌分化以及供体(donor)细胞生肌纤开始受膀胱神经支配。

## 外部

逼尿肌成形术(detrusor myoplasty)的概念是以骨骼肌(skeletal muscles)支持非骨骼肌的功能。这已在动物测试过的概念, 最近已应用在患者身上。来自髂筋膜肌肉瓣(iliac seromuscular flap)或近期采用的自体背阔肌(autologous latissimus dorsi)微血管游离转移(microvascular free transfer)的活体肌层(vital muscle layer) ,已在三名脊髓创伤而有膀胱过度膨胀的患者中 ,用来包裹膀胱 ,以修复逼尿肌功能。电刺激逼尿肌成形手术(以提供神经冲动), 最近亦有在尸体及犬只实验的报告。

## 膀胱出口治疗

已有发明一种尿道内的括约肌假体(sphincter prosthesis), 可帮助患者排清尿液而无失禁。此临时的尿道内装置有活瓣及水泵机制。中心的小磁石, 可用外置推动器遥距传入动力, 以控制开关位置, 达到排尿或尿控的效果。此假体只适合妇女使用, 使用的并发症不少, 因而停用率较高。能持续使用者在远期随访仍感满意。它在患有 IDC 妇女的作用仍有赖进一步研究及设计改良。

## 结论

紧张力过低的膀胱定义并不明确。此回顾一并将 ICS 定义的膀胱活动过低(underactive)及无收缩力(acontractile)合并为逼尿肌收缩力受损(impaired detrusor contractility)加以论述。

IDC 的成因, 可以是在逼尿肌或支配神经的层面发生。发病机制(pathogenesis)多样, 生物老化是其一, 亦有神经药理学, 激素及血管的相关因素。

清洁间歇导尿(CIC),安全又得到肯定,是治疗的金标准。但不是每一患者都能接受。其它针对逼尿肌,支配神经及膀胱出口的治疗,经已面世。目前的研究仍受例数少及随访短所限。

各种神经治疗方法的作用,则仍有待对 IDC 的进一步研究来确定。

## 参考文献

1. Griffiths D, Hofner K, van Mastrigt R, et al.: Standardisation of terminology of lower urinary tract function: pressure-flow studies of voiding, urethral resistance, and urethral obstruction. International Continence Society Subcommittee on Standardisation of Terminology of Pressure-Flow Studies. *Neurourol Urodyn* 1997, 16:1-18.
2. Krane R, Siroky MB: Classification of voiding dysfunction: Value of classification systems. In *Controversies in Neurourology*. Edited by Barrett DM, Wein AJ. New York: Churchill Living-Stone; 1984:223-238.
3. Nordling J, Artibani W, Hald T, Horn T, Keuppens K, Levin R, Thuroff J. Pathophysiology of the urinary bladder in obstruction and ageing. In: Chatelain C, Denis L, Foo KT, Khoury S, McConnell J (eds). *Benign Prostatic Hyperplasia*. Plymbridge Distributors Ltd, Plymouth, 2001; 117-9.
4. Chancellor MB, Blaivas JG, Kaplan SA, Axelrod S. Bladder outlet obstruction versus impaired detrusor contractility: The role of outflow. *J Urol*. 1991 Apr; 145(4):810-2.
5. McLoughlin J, Abel PD, Shaikh N, Waters J, Williams G. Visual analogue scales distinguish between low urinary flow rates due to impaired detrusor contractility and those due to bladder outflow obstruction. *Br J Urol*. 1990 Jul; 66(1):16-8.
6. P Abrams. Bladder outlet obstruction index, bladder contractility index and bladder voiding efficiency: Three simple indices to define bladder voiding function. *BJU International* (1999), 84: 14-15.
7. Griffiths DJ, Constantinou CE, Van Mastright R. Urinary bladder function and its control in healthy females. *Am J Physiol* 1986; 251(2 Pt 2):R225-R230.
8. Van Mastright R. Age dependence of urinary bladder contractility. *Neurourol Urodyn* 1992; 11:315-317.
9. Tan TL, Bergmann MA, Griffiths D, Resnick NM. Stop test or pressure-flow study? Measuring detrusor contractility in older females. *Neurourol Urodyn*. 2004; 23(3):184-9.
10. Mark SD, Gilling PJ, Arnold EP, Vanmastright R, Mccrae CU. Detrusor contractility: age related correlation with flow rate in asymptomatic males. *Neurourol Urodyn* 1992; 13:587-595.
11. Yu HJ, Levin RM, Longhurst PA, Damaser MS. Effect of age and outlet resistance on rabbit urinary bladder emptying. *J Urol* 1997; 158(3 Pt 1): 924-930.
12. Homma Y, Imajo C, Takahashi S, Kawabe K, Aso Y. Urinary symptoms and urodynamics in a normal elderly population. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 1994; 157:27-30.
13. Somogyi GT, Yokoyama T, Szell EA, Smith CP, de Groat WC, Huard J, Chancellor MB. Effect of cryoinjury on the contractile parameters of bladder strips: A model of impaired detrusor contractility. *Brain Res Bull*. 2002 Oct 15; 59(1):23-8.
14. Elbadawi A, Yalla SV, Resnick NM. Structural basis of geriatric voiding dysfunction. II. Ageing detrusor: Normal

- versus impaired contractility. *J Urol*. 1993 Nov; 150(5 Pt 2):1657-67.
15. Elbadawi A, Hailemariam S, Yalla SV, Resnick NM. Structural basis of geriatric voiding dysfunction. VI. Validation and update of diagnostic criteria in 71 detrusor biopsies. *J Urol*. 1997 May; 157(5):1802-13.
16. Hindley RG, Brierly RD, McLarty E, Harding DM, Thomas PJ. A qualitative ultrastructural study of the hypocontractile detrusor. *J Urol*. 2002 Jul; 168(1):126-31.
17. Brierly RD, Hindley RG, McLarty E, Harding DM, Thomas PJ. A prospective controlled quantitative study of ultrastructural changes in the underactive detrusor. *J Urol*. 2003 Apr; 169(4):1374-8.
18. Kinn AC, Alm P, Lundgren G, Nergardh A. Changes in cholinergic innervation and neuropharmacologic properties in idiopathic hypotonic urinary bladders. *Scand J Urol Nephrol*. 1987; 21(1):17-22.
19. Zhu Q, Ritchie J, Marouf N, Dion SB, Resnick NM, Elbadawi A, Kuchel GA. Role of ovarian hormones in the pathogenesis of impaired detrusor contractility: Evidence in ovariectomised rodents. *J Urol*. 2001 Sep; 166(3):1136-41.
20. Saito M, Ohmura M, Kondo A. Effect of ageing on blood flow to the bladder and bladder function. *Urol Int*. 1999; 62(2):93-8.
21. Hunter KF, Moore KN. Royal Alexandra Hospital in Edmonton, Alberta, Canada. Diabetes-associated bladder dysfunction in the older adult (CE). *Geriatr Nurs*. 2003 May-Jun; 24(3): 138-45.
22. Hampel C, Gillitzer R, Pahernik S, Melchior S, Thuroff JW. Urologische Klinik, Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz. Diabetes mellitus and bladder function. What should be considered? *Urologe A*. 2003 Dec; 42(12):1556-63,
23. Kaplan SA, Te AE, Blaivas JG. Urodynamics findings in patients with diabetic cystopathy. *J Urol*. 1995 Feb; 153(2):342-4,
24. Buck AC, Reed PI, Siddiq YK, Chisolm GD, Fraser TR. Bladder dysfunction and neuropathy in diabetes. *Diabetologia*. 1976 Jul; 12(3):251-8.
25. Resnick NM, Yalla SV. Detrusor hyperactivity with impaired contractile function. An unrecognised but common cause of incontinence in elderly patients. *JAMA*. 1987 Jun 12; 257(22):3076-81
26. Resnick NM, Brandeis GH, Baumann MM, DuBeau CE, Yalla SV. Misdiagnosis of urinary incontinence in nursing home women: Prevalence and a proposed solution. *NeuroUrol Urodyn*. 1996; 15(6):599-613; discussion 613-8,
27. Griffiths DJ, McCracken PN, Harrison GM, Gormley EA, Moore KN. Urge incontinence and impaired detrusor contractility in the elderly. *NeuroUrol Urodyn*. 2002; 21(2):126-31,
28. Groutz A, Gordon D, Lessing JB, Wolman I, Jaffa A, David MP. Prevalence and characteristics of voiding difficulties in women: Are subjective symptoms substantiated by objective urodynamic data? *Urology*. 1999 Aug; 54(2):268-72,
29. Grosshans C, Passadori Y, Peter B. Urinary retention in the elderly: A study of 100 hospitalised patients.
30. Chan KM, Lim PH, Chee YC, Jayaratnam FJ. Urinary symptoms and urodynamic diagnosis of patients in one geriatric department. *J Urol*. 1992 Aug; 148(2 Pt 1):366-8.
31. Madjar S, Appell RA. Impaired detrusor contractility: Anything new? *Curr Urol Rep*. 2002 Oct; 3(5):373-7. Review.
32. Shaker HS, Hassouna M: Sacral root neuromodulation in idiopathic nonobstructive chronic urinary retention. *J Urol* 1998, 159:1476-1478.

33. Hohenfellner M, Schultz-Lampel D, Dahms S, Matzel K, Thuroff JW. Bilateral chronic sacral neuromodulation for treatment of lower urinary tract dysfunction. *J Urol*. 1998 Sept; 160(3 Pt 1):821-4.
34. Riedl CR, Stephen RL, Daha LK, et al.: Electromotive administration of intravesical bethanechol and the clinical impact on acontractile detrusor management: Introduction of a new test. *J Urol* 2000, 164:2108-2111.
35. De Wachter S, Van Meel TD, Wyndaele JJ. Study of the afferent nervous system and its evaluation in women with impaired detrusor contractility treated with bethanechol. *Urology*. 2003 Jul; 62(1):54-8.
36. Hindley RG, Brierly Rd, Thomas PJ. Prostaglandin E2 and bethanechol in combination for treating detrusor underactivity. *BJU Int*. 2004 Jan; 93(1):89-92.
37. Yamanishi T, Furuya N, Sakakibara R, Uchiyama T, Hattori T, Kamai T, Tsujii T, Yoshida K. Combination of a cholinergic drug and an  $\alpha$ -blocker is more effective than monotherapy for the treatment of voiding difficulty in patients with underactive detrusor. *Neurourol Urodyn*: 22(5):493-4.
38. Timmermans LM, Timmermans LG Jr. Determination of the activity of extracts of Echinaceae and sabal in the treatment of idiopathic megabladder in women. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 1989 Oct; 49(10):865-71.
39. Franceschetti GP, Candura SM, Vicini D, Tonini M. Cisapride enhances detrusor contractility and improves micturition in a woman with lazy bladder. *Scand J Urol Nephrol*. 1997 Apr; 31(2):209-10.
40. Huard J, Yokoyama T, Pruchnic R, Qu Z, Li Y, Lee JY, Somogyi GT, de Groat WC, Chancellor MB. Musclederived cell-mediated ex vivo gene therapy for urological dysfunction. *Gene Ther*. 2002 Dec; 9(23):1617-26.
41. Chancellor MB, Yokoyama T, Tirney S, Mattes CE, Ozawa H, Yoshimura N, de Groat WC, Huard J. Preliminary results of myoblast injection into the urethra and bladder wall: A possible method for the treatment of stress urinary incontinence and impaired detrusor contractility. *Neurourol Urodyn*. 2000; 19(3):279-87.
42. Mraz J, Michek J, Sutory M, Zerhau P. Surgical treatment of the atonic bladder ( " vesical cap " ). *Urol Res*. 1992; 20(3):241-5.
43. Stenzl A, Ninkovic M, Kolle D, et al.: Restoration of voluntary emptying of the bladder by transplantation of innervated free skeletal muscle. *Lancet* 1998, 351:1486-1485.
44. Van Savage JG, Perez-Abadia GP, Palanca LG, et al.: Electrically simulated detrusor myoplasty. *J Urol* 2000, 164:969-972.
45. Madjar S, Sabo E, Halachmi S, et al.: A remote controlled intraurethral insert for artificial voiding: A new concept for treating women with voiding function. *J Urol* 1999, 161:895-898.
46. Schurch B, Suter S, Dubs M. Intraurethral sphincter prosthesis to treat hyporeflexic bladders in women: Does it work? *BJU Int*. 1999 Nov; 84(7):789-94.