



## Artigo Original

# Experiência na fixação de pseudartrose infectada da tíbia com a técnica de Ilizarov – Estudo retrospectivo de 42 casos<sup>☆</sup>



Jimmy Joseph Meleppuram\* e Syed Ibrahim

Vinayaka Missions Medical College and Hospital, Department of Orthopaedics, Pondy, India

### INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

#### Histórico do artigo:

Recebido em 15 de setembro de 2016

Aceito em 10 de novembro de 2016

On-line em 3 de novembro de 2017

#### Palavras-chave:

Tíbia

Técnica de Ilizarov

Infecção

Fixador externo

### R E S U M O

**Objetivo:** Avaliar o desfecho clínico e funcional no tratamento da pseudartrose infectada da tíbia pelo método de Ilizarov.

**Métodos:** Os autores analisaram retrospectivamente 42 pacientes com pseudartrose infectada da tíbia com perda óssea. Os casos de encurtamento e deformidade tratados nesta instituição de fevereiro de 2012 a abril de 2015 foram incluídos no estudo. Os resultados foram avaliados de acordo com os critérios da Associação para o Estudo e Aplicação dos Métodos de Ilizarov (Association for the Study and Application of the Methods of Ilizarov [ASAMI]). As infecções no trajeto dos fios e pinos foram avaliadas pela classificação de Moore e Dahl. **Resultados:** Os resultados ósseos foram excelentes em 60% dos pacientes (n = 25), bons em 15% (n = 6) e moderados em 25% (n = 11); nenhum paciente apresentou resultados ruins. Os resultados funcionais foram excelentes em 55% dos pacientes, bons em 30%, razoáveis em 5% e ruins em 10%. A complicação mais comum encontrada neste estudo foi infecção no trajeto dos fios e pinos.

**Conclusão:** Embora seja um procedimento complicado, a fixação de Ilizarov continua a ser uma modalidade de tratamento excelente para pseudartrose da tíbia, uma vez que aborda os problemas associados à condição.

© 2016 Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Experience in fixation of infected non-union tibia by Ilizarov technique – A retrospective study of 42 cases

### A B S T R A C T

**Objective:** The aim of the study is to evaluate the clinical and functional outcome in treatment of infected tibial nonunion by the Ilizarov method.

#### Keywords:

Tibia

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rboe.2016.11.008>.

<sup>☆</sup> Trabalho desenvolvido em Vinayaka Missions Medical College and Hospital, Department of Orthopaedics, Pondy, India.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [jimmyjoseph939@gmail.com](mailto:jimmyjoseph939@gmail.com) (J.J. Meleppuram).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbo.2016.11.009>

0102-3616/© 2016 Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Ilizarov technique  
Infection  
External fixators

**Methods:** The authors retrospectively analyzed 42 patients with infected tibial nonunion with bone loss; shortening and deformity treated at this institution during the period of February 2012 to April 2015 were included in the study. The results were evaluated according to Association for the Study and Application of the Methods of Ilizarov (ASAMI) criteria. Pin tract infections were assessed by Moore and Dahl score.

**Results:** Bone results were excellent in 60% of patients (n = 25), good in 15% (n = 6), fair in 25% (n = 11), and poor in none. The functional results were excellent in 55% of patients, good in 30%, fair in 5%, and poor in 10%. The most common complication found in this study was pin tract infection.

**Conclusion:** Ilizarov ring fixator still remains an excellent treatment modality for tibial nonunion, as it addresses the problems associated with the condition, although the procedure is cumbersome.

© 2016 Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introdução

A tíbia é um osso subcutâneo e vulnerável a trauma. Suas fraturas são comuns e mais comumente expostas e complexas dentre as fraturas de ossos longos. O retardo de consolidação e a pseudoartrose infectada são complicações relativamente comuns. A pseudoartrose varia de 3 a 11% em todas as fraturas da tíbia. O tratamento da pseudoartrose infectada da tíbia é um dos dilemas desconcertantes na cirurgia ortopédica por causa do atraso no manejo após um trauma de alta energia, já que tem uma cobertura fina de tecido mole com vascularização precária e padrões de fratura complexa que comumente resultam em desfecho desfavorável.

As várias cirurgias com enorme custo, bem como um período prolongado de imobilização, tornam a vida do paciente lamentável e, ainda assim, podem resultar resultados finais não são satisfatórios e a amputação. Erradicar a infecção e estabelecer a consolidação com uma boa extremidade funcional frequentemente requer uma medida corajosa. O tratamento de pseudoartrose da tíbia infectada por osteossíntese de distração com uso da técnica de Ilizarov também pode tratar deformidade, perda óssea, encurtamento ou infecção coexistentes.<sup>1</sup>

De acordo com Ilizarov, para eliminar a infecção e obter consolidação óssea, a vascularização local deve ser incrementada. Nessa técnica, a vascularização é aprimorada pela corticotomia e aplicação de um fixador externo circular. Também são fornecidos micromovimentos devido à distração e um excelente ambiente biológico para a cicatrização de fraturas.<sup>2</sup> A técnica de Ilizarov tem a vantagem adicional de fixação eficiente que possibilita a mobilização precoce e mantém a função articular, elimina a necessidade de enxerto ósseo e apresenta complicações mínimas.<sup>3</sup>

Em nosso estudo, analisamos o papel da fixação de Ilizarov em pseudoartrose infectada de tíbia, avaliamos consolidação óssea, infecção, resultado funcional e suas complicações.

## Material e métodos

Quarenta e dois pacientes com pseudoartrose infectada de tíbia por mais de seis meses tratados pelo método de fixação

de Ilizarov de fevereiro de 2012 a abril de 2015 foram analisados retrospectivamente a partir de prontuários hospitalares. Havia 10 mulheres e 32 homens com média de 38 anos (26-64) na primeira cirurgia. A maioria era de trabalhadores manuais e as lesões eram causadas por acidentes de trânsito (n = 36) e por queda de altura (n = 6). O lado direito foi afetado em 24 casos (57%) e o esquerdo em 18 (43%). A pseudoartrose infectada foi classificada de acordo com G. S. Kulkarni (tabela 1).<sup>3</sup> A pseudoartrose infectada do terço distal da tíbia constituiu a maior quantidade de casos em nosso estudo.

### Critérios de inclusão

Todas as pseudoartroses infectadas da tíbia associadas a:

1. Perda óssea de menos de 10 cm.
2. Grau variável de encurtamento de membro menor do que 2,5 cm e deformidade menor do que 5 graus.
3. Tanto homens como mulheres.
4. Tíbia com pseudoartrose infectada de mais de seis meses de duração.

### Critérios de exclusão

1. Pseudoartrose congênita da tíbia.
2. Pseudoartrose da tíbia não associada a infecção.
3. Fratura exposta recente.
4. Fraturas infectadas de menos de seis meses.

**Tabela 1 – Pseudoartrose – Classificação de GS Kulkarni**

Tipo I	Fragmentos em aposição com infecção leve, com ou sem implante
Tipo II	Fragmentos em aposição com infecção grave, com ferida grande ou pequena
Tipo III	Infecção grave com falha óssea ou deformidade
IIIa	ou encurtamento
IIIb	Defeito com perda de circunferência completa
IIIc	Defeito em >1/3 do córtex
	Pseudoartrose infectada com deformidade



**Figura 1 – Infecção no local do pino de grau 4 de acordo com a classificação de Moore e Dahl.**

### Técnica cirúrgica

A depender da avaliação clínica inicial e das radiografias, o aparelho de Ilizarov apropriado foi montado antes da cirurgia de acordo com o comprimento e a largura necessários. A incisão oblíqua foi preferida para evitar problemas de fechamento de feridas. O implante pré-existente, se presente, foi removido e em pacientes com haste intramedular prévia fez-se fresagem da tibia. As extremidades dos ossos foram completamente desbridadas e amostras foram colhidas para análise microbiológica e histopatológica. Se necessário, as duas extremidades do osso eram mantidas temporariamente em alinhamento com placa e parafusos e, em seguida, o fixador foi aplicado com fios transósseos, juntamente com meios-pinos, para preservar o eixo anatômico e evitar qualquer dano adicional aos tecidos moles. Quando necessário, os fixadores foram estendidos até o pé para minimizar deformidade em equino. Usou-se torniquete até o desbridamento e revitalização das bordas. Os fios foram introduzidos após a remoção do torniquete e tensionados até 110 × kg com tensor. Quando cobertura de tecido mole foi necessária, isso foi feito por cirurgias plásticas no mesmo tempo cirúrgico. Quando necessário, corticotomia foi feita com fios em um segundo estágio com a técnica de De Bastiani.<sup>4</sup> Sempre que a consolidação demorou a ocorrer, incrementamos o tratamento no local da pseudoartrose com injeção de medula óssea ou enxerto ósseo.

No pós-operatório, os pacientes receberam os antibióticos e analgésicos intravenosos apropriados por uma semana, permaneceram com a perna posicionada sobre um travesseiro de modo que o joelho permanecesse estendido em todos os momentos e receberam órteses de dorsiflexão passiva para o tornozelo. Para promover a cicatrização óssea precoce, descarga imediata de peso foi incentivada na maioria dos casos. Fisioterapia intensiva para manter ou recuperar a amplitude de movimento normal das articulações do joelho e do tornozelo foi considerada uma parte importante do tratamento.

Após a cirurgia, não houve alterações nos aparelhos nos primeiros sete dias. Posteriormente, todas as manipulações foram feitas pelos próprios pacientes, giraram porcas no fixador do aparelho quatro vezes ao dia, resultou em movimento do eixo do osso de 1 mm por dia. Nos casos que exigiram transporte ósseo interno, o segmento ósseo entre o local de

corticotomia da pseudoartrose foi movido distalmente, até que o segmento ósseo aportasse no antigo local de pseudoartrose.

Posteriormente, avaliamos pacientes clinicamente a cada duas semanas para detecção de infecções no trajeto do pino e estabilidade do fixador. Avaliação radiológica foi feita a cada quatro semanas para verificar a união no local de pseudoartrose e a consolidação do regenerado. O fixador foi removido quando o regenerado estivesse consolidado e a pseudoartrose corticalizada em três dos quatro lados, conforme observado nas radiografias anteroposterior e de perfil.<sup>5,6</sup> Usamos gessos protetores por mais dois meses devido ao receio de refratura em todos os nossos casos.

### Resultados

Em nosso estudo de 42 pacientes, nenhum foi perdido durante o seguimento. Na reavaliação de 14 meses (variação de 10 a 24) após a remoção do fixador, o desfecho final foi avaliado por critérios estabelecidos pela Associação para o Estudo e Aplicação dos Métodos de Ilizarov (Asami) para resultados ósseos e funcionais.<sup>7</sup> Na maioria dos casos o fixador externo foi mantido por oito a 10 meses. A perda de osso após o desbridamento inicial foi de 2,5 a 5,5 cm na maioria dos nossos casos.

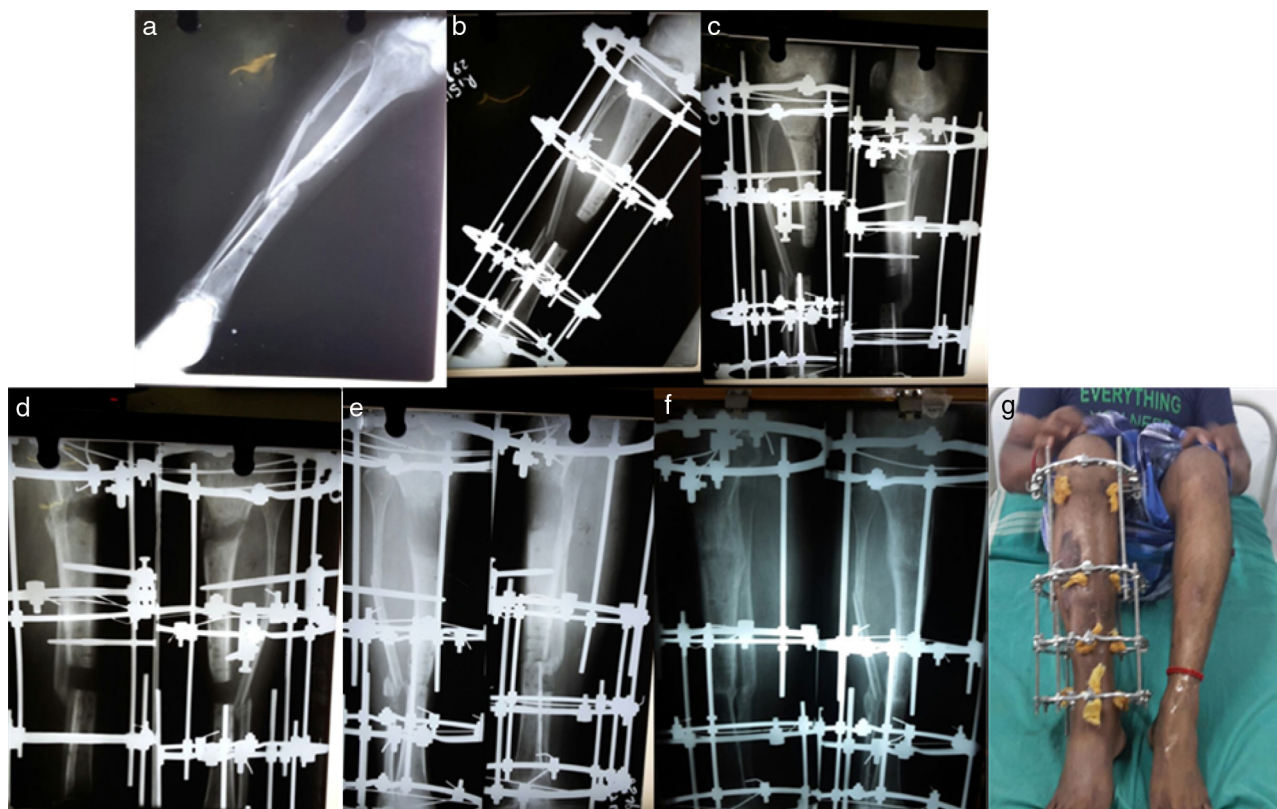
Em nosso estudo, 85% dos pacientes foram tratados por osteossíntese bifocal, que é o encurtamento imediato no local de pseudoartrose, seguido de corticotomia e distração em outro local. A discrepância do comprimento dos membros foi avaliada no fim do tratamento após a consolidação. Em 35% dos casos, não houve discrepância no comprimento do membro após o tratamento. Na maioria dos casos, a discrepância do comprimento do membro foi de 0,5-1,5 cm.

Relativo aos microrganismos, 28 pacientes apresentaram *Staphylococcus aureus*; seis, *Pseudomonas*; quatro, estafilococos coagulase-negativos; dois, *Streptococcus viridans* e *propionibacterium* cada um e dois cultura negativa por estar sob tratamento pré-operatório com antibióticos.

Os desfechos ósseos foram avaliados pela pontuação da Asami. Um excelente resultado ósseo foi aquele que não apresentou evidência de infecção, uma deformidade de 5 graus ou menos em qualquer plano, uma discrepância de comprimento de membros (DCM) inferior a 2,5 cm e consolidação óssea ampla o suficiente para não exigir aparelho ou proteção de longo prazo.<sup>7</sup> No nosso estudo, obtivemos resultados excelentes em 60% dos casos (n = 25), todos os 42 pacientes tiveram consolidação bem-sucedida após o transporte ósseo de Ilizarov no fim de um ano e nenhum precisou de amputação.

Os resultados funcionais foram avaliados pelo escore da Asami. Um excelente resultado funcional foi aquele em que o paciente não teve dor ou teve dor leve (não requereu narcóticos), não precisou de ajuda ou apoio para deambulação, não apresentou contratura articular superior a 5 graus, não perdeu mais de 20 graus de movimento do tornozelo e foi capaz de fazer todas as atividades da vida diária.<sup>7</sup> No nosso estudo, os resultados funcionais foram excelentes em 55% (n = 23) dos casos.

As complicações foram subclassificadas de acordo com Paley em “problemas” resolvidos durante o tratamento



**Figura 2 – (a) Homem de 36 anos com pseudoartrose de tibia direita infectada de tipo IIIc da classificação de Kulkarni; (b) Radiografia pós-operatória mostra desbridamento radical e fixação preliminar dos anéis de Ilizarov; (c) Radiografia mostra o estado pós-corticotomia; (d, e) Radiografia mostra transporte ósseo; (f) Fratura consolidada; (g) Fixador Ilizarov in situ após oito meses de consolidação com excelente união e excelente resultado funcional.**

sem intervenção cirúrgica, “obstáculos” que requerem uma intervenção cirúrgica e verdadeiras “complicações” que não foram resolvidas antes do fim do tratamento.<sup>8</sup> As verdadeiras complicações foram consideradas menores se não interferissem no objetivo original. Registramos 38 problemas em 42 pacientes; os problemas consistiam principalmente em problemas no trajeto do pino, 30 tiveram inflamação no local do pino que desapareceu com curativos regulares e antibióticos orais. Cinco com infecção de tecido mole no local do pino tiveram o problema resolvido por antibióticos intravenosos (fig. 1). Três tiveram parestesia transitória que desapareceu sozinha.

Registramos 20 obstáculos em 18 pacientes. Sete necessitaram de um procedimento adicional cada. Quatro exigiram dois procedimentos adicionais cada. Dois exigiram três procedimentos adicionais. Os procedimentos adicionais incluíram revisão de fragmento de transporte à deriva (n=4), desbridamento e enxerto no local de aptagem (n=11), repetição de osteotomia (n=2), enxerto de osso ilíaco para regeneração (n=2) e adição de placa no pé para contratatura equina (n=1). Não houve grandes complicações em nosso estudo.

## Discussão

A técnica de Ilizarov oferece um tratamento eficaz e confiável para algumas das condições mais desafiadoras na prática

ortopédica, como a pseudoartrose infectada de tibia. Foi inicialmente desenvolvida em Kurgan, na Rússia, em 1950, pelo Prof. Gavril A. Ilizarov. As pseudoartroses tibiais infectadas são um problema complicado que requer uma cirurgia complexa e demorada. Nosso estudo demonstrou que boa função pode ser alcançada em termos de consolidação, infecção, alívio da dor e atividades da vida diária. O estudo atual, com os critérios Asami, obteve resultados semelhantes a outros estudos.

Um diagnóstico de pseudoartrose pode ser feito quando ao menos seis meses se passaram desde a fratura sem evidência de progressão de evolução da consolidação; nesse momento, se houver uma infecção, ela tende a ser crônica e o organismo tende a ser resistente à maioria dos antibióticos.<sup>9,10</sup> O desbridamento radical da ferida com todo o osso necrosado deve ser completamente removido, juntamente com a abordagem de problemas como discrepância do comprimento das pernas, deformidades, rigidez articular e osteoporose difusa.<sup>11</sup> No nosso estudo, observaram-se 100% de erradicação da infecção, o que é comparável a outros estudos.<sup>11,12</sup> Apesar de Ilizarov não ter usado antibióticos, usamos antibióticos orais e intravenosos apropriados por quatro a seis semanas, dependeu do resultado de cultura.

Em nosso estudo, a duração da fixação externa foi de oito a 10 meses na maioria dos casos, o que é comparável a outros estudos.<sup>13</sup> No nosso estudo, observamos que o índice de alongamento ósseo, ou seja, a duração necessária para a formação



**Figura 3 – (a) Homem de 40 anos com pseudoartrose de tíbia esquerda infectada tipo IIc da classificação de Kulkarni; (b) Radiografia pós-operatória imediata mostra desbridamento radical e fixação preliminar dos anéis de Ilizarov; (c) Radiografia de um mês mostra a corticotomia feita; (d) Radiografia mostra transporte e aportagem óssea em curso; (e) Fratura consolidada com anel de Ilizarov removido; (f) Fixador de Ilizarov removido após sete meses de consolidação com excelente união e bom resultado funcional.**

**Tabela 2 – Comparação de resultados ósseos**

Resultados	Excelente	Bom	Regular	Ruim
Paley <sup>15</sup>	60,87%	26,09%	8,7%	4,35%
Madhusudhan et al. <sup>16</sup>	22%	36,34%	22%	18,18%
Dendrinis et al. <sup>11</sup>	50%	29%	3,6%	17,4%
Lalit et al. <sup>17</sup>	70%	10%	0%	20%
Estudo atual	60%	15%	25%	0%

**Tabela 3 – Comparação de resultados funcionais**

Resultados	Excelente	Bom	Regular	Ruim
Paley <sup>15</sup>	64%	28%	4%	4%
Madhusudhan et al. <sup>16</sup>	5,56%	22,22%	33,33%	38,89%
Dendrinis et al. <sup>11</sup>	25%	39,2%	14,3%	2,15%
Lalit et al. <sup>17</sup>	26,7%	40%	10%	28,3%
Estudo atual	55%	30%	5%	10%

de 1 cm de osso novo, foi de 1,48. Estudos mostraram que o tabagismo leva a um desfecho estatisticamente pior quanto à duração da fixação externa e ao índice de alongamento ósseo.<sup>14</sup> Nossos pacientes foram rigorosamente aconselhados a parar de fumar durante o curso do tratamento.

Em nosso estudo, os resultados ósseos foram excelentes em 60% dos casos (fig. 2), bons em 15% dos casos (fig. 3), regulares em 25% dos casos e não houve resultados ruins, o que o tornou superior a outros estudos (tabela 2).<sup>11,15-17</sup> Neste estudo, os resultados ósseos foram melhores do que os resultados funcionais. Ele mostra que um osso excelente não garante um bom desfecho funcional. O resultado

funcional é afetado pelos tecidos moles e pelas estruturas neurovasculares.<sup>8</sup> Nossos resultados funcionais foram melhores em comparação com outros estudos (tabela 3).

Em nosso estudo, de 42 pacientes, tivemos 50 complicações à razão de 1,6 por paciente, o que foi comparável a outros estudos. Nesse sentido, houve 38 problemas e 20 obstáculos; dentre os 38 problemas, 30 foram decorrentes de infecções do trajeto do pino avaliadas pela classificação de Moore e Dahl (tabela 4). Entre esses, 16 pacientes apresentaram infecção de grau II, 12 de grau III e dois de grau IV (nos quais o pino foi removido e reaplicado). A alta taxa de infecção do trajeto do pino foi decorrente do baixo status socioeconômico

**Tabela 4 – Classificação de local do pino de Moore e Dahl**

Grau	Inflamação
0	Nenhuma ou marginal
1	Inflamação marginal
2	Inflamado – seroso
3	Inflamado – purulento
4	Inflamado com endurecimento – seropurulento
5	Inflamado com endurecimento, sensibilidade, eritema circundante – purulento macroscópico

e à residência em aldeias onde as instalações para o curativo regular também eram escassas. As complicações dos tecidos moles, inclusive deiscência da ferida, invaginação e contraturas articulares significativas, não foram tão comuns em nosso estudo quanto nos outros. Também avaliamos que a abordagem multidisciplinar foi muito útil para nossos desfechos bem-sucedidos.<sup>18</sup>

### Conclusão

Em geral, o transporte ósseo de Ilizarov é uma ferramenta de salvamento eficaz para obtenção de consolidação em pacientes com pseudoartrose infectada associada a perda óssea. O longo tempo de tratamento e o número considerável de complicações devem ser plenamente compreendidos pelo cirurgião e pelo paciente antes de fazer esse singular processo de tratamento. Para obter uma taxa de consolidação mais rápida, o paciente deve ser um não fumante e os fumantes devem ser estritamente aconselhados a parar de fumar. Essa técnica também oferece melhores resultados em relação à consolidação óssea e também é uma oportunidade para correção de deformidades e encurtamento ao mesmo tempo.

### Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

### REFERÊNCIAS

1. Aronson J, Johnson E, Harp JH. Local bone transportation for treatment of intercalary defects by the Ilizarov technique. *Biomechanical and clinical considerations.* *Clin Orthop Relat Res.* 1989;(243):71–9.
2. Ilizarov GA. The tension-stress effect on the genesis and growth of tissues. Part I. The influence of stability of fixation and soft-tissue preservation. *Clin Orthop Relat Res.* 1989;(238):249–81.
3. Marsh DR, Shah S, Elliott J, Kurdy N. The Ilizarov method in nonunion, malunion and infection of fractures. *J Bone Joint Surg Br.* 1997;79(2):273–9.
4. De Bastiani G, Aldegheri R, Renzi-Brivio L, Trivella G. Limb lengthening by callus distraction (callotaxis). *J Pediatr Orthop.* 1987;7(2):129–34.
5. Maffulli N, Lombardi C, Matarazzo L, Nele U, Pagnotta G, Fixsen JA. A review of 240 patients undergoing distraction osteogenesis for congenital post-traumatic or postinfective lower limb length discrepancy. *J Am Coll Surg.* 1996;182(5):394–402.
6. Paley D. Current techniques of limb lengthening. *J Pediatr Orthop.* 1988;8(1):73–92.
7. Paley D, Maar DC. Ilizarov bone transport treatment for tibial defects. *J Orthop Trauma.* 2000;14(2):76–85.
8. Paley D. Problems, obstacles, and complications of limb lengthening by the Ilizarov technique. *Clin Orthop Relat Res.* 1990;(250):81–104.
9. Towers AG. Wound infection in an orthopaedic hospital. *Lancet.* 1965;2(7408):379–81.
10. Gristina AG, Naylor PT, Myrvik QN. Mechanisms of musculoskeletal sepsis. *Orthop Clin North Am.* 1991;22(3):363–71.
11. Dendrinos GK, Kontos S, Lyritis E. Use of the Ilizarov technique for treatment of non-union of the tibia associated with infection. *J Bone Joint Surg Am.* 1995;77(6):835–46.
12. García-Cimbrelo E, Martí-González JC. Circular external fixation in tibial nonunions. *Clin Orthop Relat Res.* 2004;(419):65–70.
13. Sen C, Eralp L, Gunes T, Erdem M, Ozden VE, Kocaoglu M. An alternative method for the treatment of nonunion of the tibia with bone loss. *J Bone Joint Surg Br.* 2006;88(6):783–9.
14. McKee MD, DiPasquale DJ, Wild LM, Stephen DJ, Kreder HJ, Schemitsch EH. The effect of smoking on clinical outcome and complication rates following Ilizarov reconstruction. *J Orthop Trauma.* 2003;17(November–December (10)):663–7.
15. Paley FB, Chirstianson D. An analysis of Ilizarov and external fixators. *Clin Orthop Relat Res.* 1989;(241):195.
16. Madhusudhan TR, Ramesh B, Manjunath K, Shah HM, Sundaresh DC, Krishnappa N. Outcomes of Ilizarov ring fixation in recalcitrant infected tibial non-unions – a prospective study. *J Trauma Manag Outcomes.* 2008;2(1):6.
17. Lalit M, Chadha M, Vishwanath J, Kapoor S, Mehtani A, Dhaon BK. The Ilizarov method in infected nonunion of fractures. *Injury.* 2000;31(7):509–17.
18. Paley D, Catagni MA, Argnani F, Villa A, Benedetti GB, Cattaneo R. Ilizarov treatment of tibial nonunions with bone loss. *Clin Orthop Relat Res.* 1989;(241):146–65.