

ĐÁNH GIÁ KHÍ HÓA XOANG BƯỚM TRÊN CẮT LỚP VI TÍNH ĐA DÂY XOANG TRƯỚC PHẪU THUẬT NỘI SOI XOANG BỆNH NHÂN VIÊM XOANG MẠN TÍNH

Hoàng Đình Âu¹, Mai Thế Cảnh¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá khí hóa xoang bướm trong bilan trước phẫu thuật nội soi (PTNS) xoang ở bệnh nhân viêm xoang mạn tính (VXMT) bằng cắt lớp vi tính đa dây (MSCT). **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang các bệnh nhân viêm xoang mạn (VXM) được chụp MSCT xoang đồng thời được phẫu thuật nội soi (PTNS) xoang. Sau đó ghi nhận các hình thái xoang bướm theo phân loại Hammer. Mức độ khí hóa xoang bướm được đánh giá, phân độ trên mặt phẳng đứng dọc nhằm dự phòng biến chứng khi mổ. **Kết quả:** Từ tháng 09/2020 đến tháng 9/2022, có 200 bệnh nhân VXM được chụp MSCT xoang, được PTNS xoang tại bệnh viện Đại học Y Hà nội. Trong số này, có 78 bệnh nhân quá phát xoang bướm, chiếm tỷ lệ 39% tổng số bệnh nhân nghiên cứu. Có 40 bệnh nhân có quá phát xoang bướm vào nền sọ chiếm 51.28% số bệnh nhân quá phát xoang bướm. Có 29 bệnh nhân quá phát xoang bướm vào mỏm yên trước, chiếm 31.28%, 4 bệnh nhân có lỗi động mạch cảnh trong vào xoang bướm, chiếm 5.13% và 5 bệnh nhân có quá phát xoang bướm gây vách ngăn bất thường, chiếm 6.41%. **Kết luận:** Quá phát xoang bướm là loại bất thường xoang hay gặp, thấy rõ trên MSCT mặt phẳng đứng dọc. Việc phát hiện và đánh giá quá phát xoang bướm có vai trò quan trọng cho bilan trước PTNS xoang.

Từ khóa: Quá phát xoang bướm, cắt lớp vi tính đa dây xoang, phẫu thuật nội soi xoang

SUMMARY

EVALUATION OF SPHENOID SINUS PNEUMATIZATION ON SINUS MSCT IN THE PRE-ENDOSCOPIC SINUS SURGERY OF CHRONIC SINUSITIS

Purposes: To evaluate the sphenoid sinus pneumatization on sinus multi-slice CT scanner (MSCT) in the pre-endoscopic sinus surgery of chronic sinusitis patients. **Material and Method:** The cross sectional descriptive study on the chronic sinusitis patients who underwent the sinus MSCT and the endoscopic sinus surgery. Then, the sphenoid sinus was classified after the classification of Hammer. The sphenoid sinus pneumatization was evaluated and classified on sagittal plan to avoid the surgery complication. **Results:** From 09/2020 to 9/2022, 200 chronic sinusitis patients who underwent the sinus MSCT and

endoscopic sinus surgery at Hanoi Medical University Hospital. Among them, 78 patients with sphenoid sinus pneumatization was observed, account for 39% of all study population. The sphenoid sinus was pneumatized into the base of skull on 40 patients, account for 51.28%, into the anterior clinoid process on 29 patients, account for 31.28%. The internal carotid bulging into the sphenoid sinus was observed on 4 patients, account for 5.13% and the sphenoid sinus pneumatization caused an anormal septal on 5 patients, account for 6.41%. **Conclusion:** The sphenoid sinus pneumatization was a common anomaly. The detection and classification of this anomaly on MSCT had an important role for the pre-endoscopic sinus surgery evaluation.

Keywords: sphenoid sinus pneumatization, sinus MSCT, endoscopic sinus surgery

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Xoang bướm nằm ở trung tâm nền sọ và được bao quanh bởi nhiều cấu trúc mạch máu-thần kinh¹. Khí hóa xoang bướm làm giãn nở các hốc tự nhiên, qua đó làm rộng diện tích nền sọ. Khí hóa xoang bướm có thể quan sát thấy từ khi 6 tháng tuổi, bắt đầu bằng một lỗ sau đó tiến triển theo các hướng xuống dưới, ra sau và sang bên. Sự mở rộng xoang bướm chưa đạt mức tối đa cho đến tuổi vị thành niên và tiếp tục sau khi dậy thì. Xoang bướm được bao quanh bởi tế bào khí sàng phía trước, mặt dốc phía sau, xoang hang hai bên, hố yên và má xoang bướm phía trên, lỗ mũi sau phía dưới¹.

Xoang bướm có nhiều thay đổi về mức độ và hướng khí hóa khác nhau, làm cho có mối liên quan chặt chẽ với dây thần kinh thị giác, xoang hang, động mạch cảnh trong, thùy trán và mặt bụng của cuống não, các dây thần kinh sọ não từ III đến VI, tuyến yên¹.

Dựa trên sự phát triển của khí hóa xoang bướm xung quanh hố yên, xoang bướm được phân chia thành 3 type: type A- thể sàng (conchal); type B- thể trước hố yên và type C- thể hố yên theo Hammer và Radberg². Sự phân loại này có từ năm 1961 và vẫn được sử dụng rộng rãi, trở thành cơ sở cho phẫu thuật vùng hố yên qua xoang bướm. Trong những năm gần đây, ứng dụng nội soi trong phẫu thuật qua xoang bướm đã được mở rộng từ vùng hố yên đến tất cả các vùng bao quanh xoang bướm bao gồm má xoang bướm, vùng trên yên, vùng xoang hang, tầng giữa nền sọ và mặt dốc.

¹Bệnh viện Đại học Y Hà nội

Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Đình Âu

Email: hoangdinhau@gmail.com

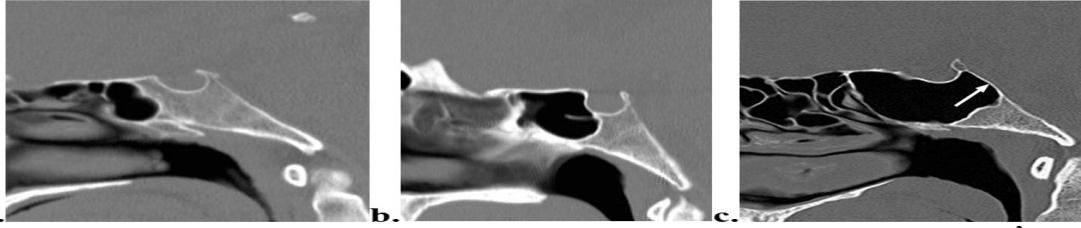
Ngày nhận bài: 7.3.2023

Ngày phản biện khoa học: 21.4.2023

Ngày duyệt bài: 10.5.2023

Trên MSCT, sự khí hóa của xoang bướm được quan sát tốt nhất trên mặt phẳng đứng dọc. Thể hố yên là hay gặp nhất và cũng có

nguy cơ cao nhất khi phẫu thuật cho bệnh nhân ở tư thế nằm ngửa do chỉ còn thành xương mỏng ở phía sau (hình 1).



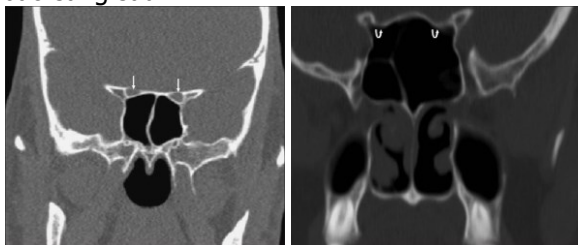
Hình 1: Mức độ khí hóa xoang bướm theo Hammer và Radberg: a) type A- thể sàng (conchal), b) type B- thể trước hố yên (pre-sellar), c) type C- thể hố yên (sellar)²

Đánh giá sự quá phát của xoang bướm vào nền sọ và mỏm yên trước tốt nhất trên MSCT mặt phẳng đứng ngang. Sự khí hóa quá mức của xoang bướm có thể tiến sát đến động mạch cảnh trong và thần kinh thị giác. Theo phân loại của Delano và cộng sự, có 4 nhóm biến thể của ống thần kinh thị giác³. Nhóm I rất thường gặp (76%) biểu hiện bằng dây thần kinh thị giác tiếp xúc với xoang bướm, không có vết lõm vào lòng xoang hoặc tiếp xúc với tế bào sàng sau. Nhóm II: các dây thần kinh tiếp giáp với xoang bướm, lõm vào thành xoang, nhưng không tiếp xúc với tế bào sàng sau. Nhóm III: Các dây thần kinh chạy vào trong xoang và bao quanh ít nhất 50% chu vi bởi khí của xoang bướm. Nhóm IV: dây thần kinh thị giác nằm giữa xoang bướm và tế bào sàng sau

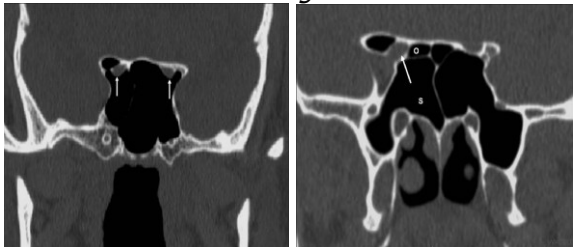
và Nhóm IV: các dây thần kinh tiếp giáp với xoang bướm (mũi tên thẳng), lõm vào thành xoang, nhưng không tiếp xúc với tế bào sàng sau.

Vách ngăn giữa hai xoang bướm có thể bị lệch sang một bên, dính vào thành xương bao phủ động mạch cảnh, và do đó có thể gây tổn thương động mạch cảnh trong khi vách ngăn bị lệch trong quá trình phẫu thuật. Động mạch cảnh có thể lõm vào xoang bướm trong 65-72% bệnh nhân. Có thể tách rời hoặc không có vách xương mỏng ngăn cách động mạch và xoang trong 4-8% trường hợp⁴.

Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm đánh giá mức độ khí hóa xoang bướm trên MSCT xoang trước phẫu thuật nội soi xoang nhằm tránh các biến chứng có thể xảy ra trong phẫu thuật.



Hình 2: Nhóm I (bên trái): dây thần kinh thị giác hai bên (mũi tên thẳng) tiếp xúc với xoang bướm và Nhóm II (bên phải): các dây thần kinh tiếp giáp với xoang bướm (mũi tên cong), lõm vào thành xoang, nhưng không tiếp xúc với tế bào sàng sau.



Hình 3: Nhóm III (bên trái): dây thần kinh thị giác hai bên (mũi tên thẳng) tiếp xúc với xoang bướm

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Bao gồm các bệnh nhân viêm xoang mạn tính, được chụp MSCT xoang và được phẫu thuật nội soi (PTNS) xoang.

2.1.1. Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang tại BV Đại học Y Hà nội từ tháng 09/2020 đến tháng 9/2022.

2.1.2. Quy trình nghiên cứu:

- Khám lâm sàng và nội soi mũi xoang: Các dữ liệu như tuổi, giới, dấu hiệu lâm sàng, kết quả nội soi...được khai thác và lưu vào mẫu bệnh án nghiên cứu.

- Chụp MSCT xoang: được thực hiện trên máy Optima CT660 (GE Medical Systems) 128 dãy hoặc MX 16 dãy (Philips). Chụp với lát cắt ngang axial mặt phẳng cắt song song và trùng với bờ trên xương hàm dưới; giới hạn từ bờ trên xương hàm dưới đến hết xương trán. Độ dày lát cắt: 1,5mm, tái tạo 0,625mm. Sau đó tái tạo hình ảnh theo các mặt phẳng coronal và sagittal ở cửa sổ xương và phần mềm. Chụp MSCT xoang chỉ tiêm thuốc cản quang khi nghi ngờ có biến chứng vào ổ mắt, nội sọ hoặc có khối bất thường kèm theo.

- Đánh giá các thể và mức độ khí hóa xoang bướm: được thực hiện trên hệ thống PACS (Minerva Pacs, công ty cổ phần CDHA Việt nam). Xác định các thể khí hóa xoang bướm theo phân loại của Hammer và Radberg và tính tỷ lệ (%). Quan sát, ghi nhận và đánh giá các mức độ khí hóa xoang bướm, các biến thể ống thần kinh thị giác, vách ngăn xoang bướm.

- **Xử lý số liệu:** Số liệu được nhập và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0. Thống kê mô tả được biểu diễn dưới dạng trung bình ± độ lệch chuẩn, giá trị lớn nhất, giá trị nhỏ nhất, tỷ lệ %. So sánh sự khác biệt về giá trị trung bình của các biến số, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

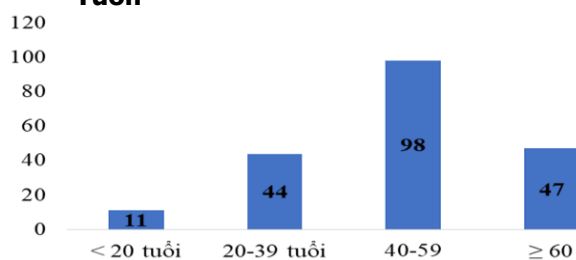
- **Khía cạnh đạo đức:** Nghiên cứu được sự đồng ý của bệnh nhân và đã được thông qua hội đồng khoa học của trường Đại học Y Hà nội.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ tháng 09/2020 đến tháng 9/2022, có 200 bệnh nhân VXMT được chụp HRCT và được PTNS xoang tại bệnh viện Đại học Y Hà nội được đưa vào nghiên cứu.

3.1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu

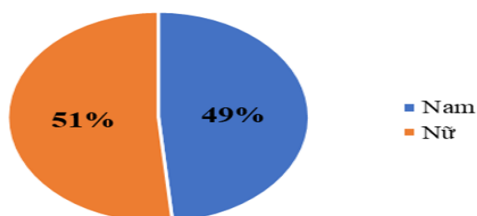
- **Tuổi:**



Biểu đồ 1: Phân bố tuổi của nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu

Nhận xét: Trong nghiên cứu, độ tuổi trung bình của bệnh nhân là 47.86 tuổi, dao động từ 8-77 tuổi. Nhóm tuổi hay gặp nhất là 40-59 tuổi, chiếm 98/200 BN (49%). Nhóm tuổi 20-39 và ≥ 60 tuổi tương tự nhau với 44/200 (22%) và 47/100 (23.5%). Nhóm < 20 tuổi chiếm tỷ lệ ít nhất với 11/200 BN (5.5%).

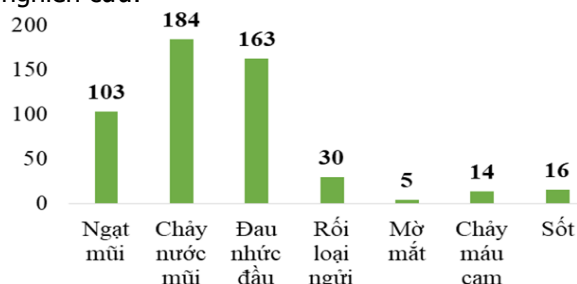
- **Giới:**



Biểu đồ 2: Phân bố về giới của nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu

Nhận xét: Trong nghiên cứu, tỷ lệ nữ giới gặp nhiều hơn với 103/200 BN (51.5%), tỷ lệ nam giới trong nghiên cứu là 97/200 BN (48.5%). Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p=0.724$.

- Đặc điểm lâm sàng của nhóm BN trong nghiên cứu:



Biểu đồ 3: Các triệu chứng lâm sàng của nhóm bệnh nhân nghiên cứu.

Nhận xét: Trong các triệu chứng lâm sàng ở BN viêm xoang mạn tính, chảy nước mũi và đau nhức đầu là hai triệu chứng hay gặp nhất với tỷ lệ trên 80%. Ngạt mũi gặp ở 51.5% trường hợp. Các triệu chứng khác ít gặp hơn gồm rối loạn ngủ (15%), sốt (8%), chảy máu cam (7%). Triệu chứng mờ mắt ít gặp nhất với 5/200 BN (2.5%).

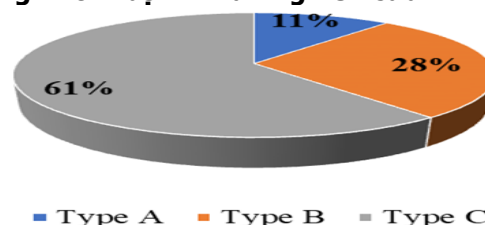
- Đặc điểm về tiền sử phẫu thuật của nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu:

Bảng 1: Tiền sử phẫu thuật mũi xoang của bệnh nhân

	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Tiền sử phẫu thuật mũi xoang	2	1%
Không có tiền sử phẫu thuật	198	99%
Tổng	200	100%

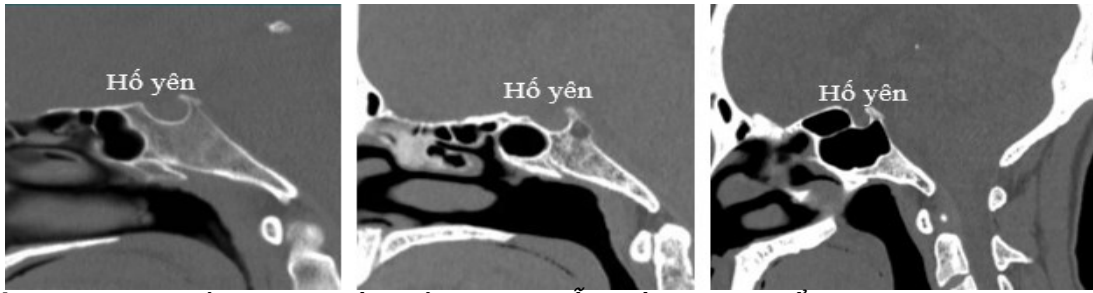
Nhận xét: Đa số các BN trong nghiên cứu không có tiền sử phẫu thuật mũi xoang trước đây, chiếm 198/200 BN (99%).

3.2. Đặc điểm của khí hóa xoang bướm trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu:



Biểu đồ 4: Các thể khí hóa xoang bướm theo phân loại của Hammer và Radberg

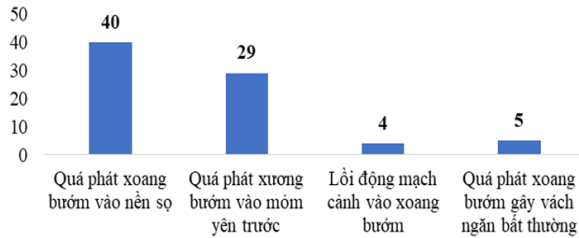
Nhận xét: Xoang bướm type C hay gặp nhất với tỷ lệ 122/200 BN (61%), tiếp đến là type B với 56/200 BN (28%), và cuối cùng là type A (11%).



Hình 4: Xoang bướm type A (bên phải), BN Nguyễn Xuân Th., 14 tuổi, MHS: 2011020171. Xoang bướm type B (giữa), BN Trần Quang H., 55 tuổi, MHS: 2112011197. Xoang bướm type C (trái): BN Chu Việt K., 34 tuổi, MHS: 2208172427

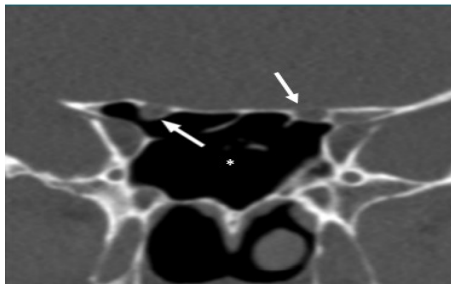
3.3. Đặc điểm của quá phát xoang bướm trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu:

Trong 200 bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu, có 78 bệnh nhân có quá phát xoang bướm, chiếm 39%



Biểu đồ 5: Các thể quá phát xoang bướm

Nhận xét: Trong 78 BN có quá phát xoang bướm, quá phát vào nền sọ chiếm tỷ lệ cao nhất với 40/78 BN (51.28%), tiếp đến là vào mòm yên trước với 29/78 BN (37.18%). Chỉ có 4 bệnh nhân có lỗi động mạch cảnh trong vào xoang bướm, chiếm 5.13% và 5 bệnh nhân có quá phát xoang bướm gây vách ngăn bất thường, chiếm 6.41%.



Hình 5: Hình ảnh quá phát xoang bướm (*) có liên quan đến thần kinh thị bên phải (mũi tên). BN Chu Việt K., 34 tuổi, MHS: 2208172427

3.4. Các biến chứng sau PTNS xoang:

Bảng 2: các biến chứng sau PTNS xoang ở nhóm nghiên cứu

	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Mờ mắt sau mổ	1	0.5%
Tổn thương nội sọ sau mổ	0	0%

Chảy máu mũi sau mổ	3	1.5%
Triệu chứng khác	0	0%
Không có biến chứng	196	98%
Tổng số	200	198%

Nhận xét: Có 4 biến chứng xảy ra ở 200 bệnh nhân trong nghiên cứu, trong đó các biến chứng mờ mắt chỉ gặp ở 1/200 BN (0.5%). Biến chứng gặp nhiều hơn là chảy máu mũi sau mổ, chiếm 3/200 BN (1.5%).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của nhóm đối tượng nghiên cứu

4.1.1. Đặc điểm về tuổi. Trong nghiên cứu của chúng tôi, độ tuổi trung bình là 47.86 tuổi, độ tuổi dao động từ 8-77 tuổi, độ tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự với nghiên cứu của Fadda và cs⁵ (45.5 tuổi, 13-77 tuổi).

Trong đó nhóm tuổi hay gặp nhất là nhóm 40-59 tuổi với 49%, chỉ 5.5% BN có tuổi < 20 tuổi (biểu đồ 1), tương tự nghiên cứu của Hải và cs⁶, chỉ ra lứa tuổi hay gặp viêm mũi xoang mạn tính là nhóm tuổi lao động, ít gặp ở tuổi trẻ.

4.1.2. Đặc điểm về giới

Tỷ lệ nữ nhiều hơn nam (nam chiếm 49% và nữ 51%). Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê giống như một số nghiên cứu.

4.1.3. Các triệu chứng lâm sàng và tiền sử phẫu thuật

Triệu chứng cơ năng hay gặp nhất với BN viêm mũi xoang mạn tính là chảy nước mũi (92%) và đau nhức đầu (81.5%) (biểu đồ 3), tương tự với nghiên cứu của Sundaresan và cs⁷. Tiền sử phẫu thuật xoang gặp ở 1% BN trong nghiên cứu.

4.2. Đặc điểm hình thái khí hóa xoang bướm. Xoang bướm type C hay gặp nhất với tỷ lệ 122/200 BN (61%), tiếp đến là type B với 56/200 BN (28%), và cuối cùng là type A (11%). Tỷ lệ ưu thế của type C tương tự nghiên cứu của

Hammer và cs², tác giả chỉ ra thể hồ yên là loại hay gặp nhất. Type C cũng là loại có nguy cơ cao nhất khi phẫu thuật cho bệnh nhân ở tư thế nằm ngửa do chỉ còn thành xương mỏng ở phía sau⁷

4.3. Đặc điểm của quá phát xoang bướm trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu: Xoang bướm quá phát vào các cơ quan lân cận, trong đó nên sọ gặp nhiều nhất với 51.28%, tiếp đến là mỏm yên trước với 37.18%. Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Wang¹ hay Hiremath⁸.

Ít gặp các trường hợp xoang bướm quá phát lồi động mạch cảnh hay vách ngăn bất thường. Có thể tách rời hoặc không có vách xương mỏng ngăn cách động mạch và xoang trong 4-8% trường hợp⁵. Mặc dù tổn thương động mạch cảnh trong trong PTNS xoang là một biến chứng hiếm gặp nhưng vô cùng nguy hiểm, thậm chí có thể gây tử vong⁴, do đó cần đánh giá tính tương quan của xoang bướm quá phát với động mạch cảnh trong.

Hiểu biết về các biến thể giải phẫu của xoang bướm bằng cách sử dụng chụp cắt lớp vi tính đa dãy xoang và đánh giá mối quan hệ của chúng với các cấu trúc mạch máu thần kinh lân cận như động mạch cảnh trong và dây thần kinh thị giác là điều cần thiết để giảm nguy cơ biến chứng trong phẫu thuật khi PTNS xoang⁹

Trong trường hợp quá phát xoang bướm, thông khí xoang bướm trở nên rộng, các cấu trúc mạch máu thần kinh có thể bị bong ra hoặc nhô vào các khoang khí, đôi khi không có bất kỳ sự tách xương nào⁸. Trong những trường hợp này, các cấu trúc này có thể dễ bị tổn thương do điều trị với những hậu quả nguy hiểm. Hơn nữa, vách ngăn xoang bướm có thể có điểm bám trên thành xương của động mạch cảnh trong và dây thần kinh thị giác. Điều này thể hiện một yếu tố nguy cơ giải phẫu trong khi PTNS xoang⁹.

4.4. Tỷ lệ bệnh nhân biến chứng sau PTNSX. Biến chứng sau PTNSMX chia ra thành hai nhóm, biến chứng nhẹ và biến chứng nặng. Những biến chứng nặng gồm tổn thương động mạch, tổn thương thần kinh thị giác, tụ máu ổ mắt, rò dịch não tủy và tổn thương ống lệ.

Biến chứng chảy máu mũi sau mổ là hay gặp nhất với 1,5%. Triệu chứng khác như mờ mắt ít gặp, với tỷ lệ 0,5% (bảng 2), kết quả này tương tự nghiên cứu của Krings với tỷ lệ 0,23%⁹. Trường hợp có biến chứng mờ mắt trong nghiên cứu có biến thể tế bào Onodi tiếp xúc với thần kinh thị giác. Không gặp biến chứng nội sọ trong nghiên cứu.

V. KẾT LUẬN

Quá phát xoang bướm là loại bất thường khá thường gặp. Trên MSCT xoang mặt phẳng đứng dọc, các thể khí hóa xoang bướm được phân biệt rất rõ. Mặt phẳng đứng ngang và mặt phẳng ngang có thể thấy rất rõ các loại quá phát xoang bướm và các mối liên quan của nó với dây thần kinh thị giác và động mạch cảnh trong. Vì vậy, việc chụp MSCT xoang, đánh giá quá phát xoang bướm là hết sức cần thiết khi phẫu thuật nội soi xoang nhằm tránh các biến chứng có thể xảy ra.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Wang J, Bidari S, Inoue K, Yang H, Rhoton A.** Extensions of the sphenoid sinus: a new classification. *Neurosurgery*. 2010;66(4):797-816. doi:10.1227/01.NEU.0000367619.24800.B1
2. **G.Hammer, C. Radberg.** The Sphenoidal Sinus: An Anatomical and Roentgenologic Study with Reference to Transsphenoid Hypophysectomy; *Radiologica, Original series* 1961; 56(6): 401-422
3. **DeLano MC, Fun FY, Zinreich SJ.** Relationship of the optic nerve to the posterior paranasal sinuses: a CT anatomic study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1996;17(4):669-675.
4. **Fadda GL et al.** Multiparametric statistical correlations between paranasal sinus anatomic variations and chronic rhinosinusitis. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2012;32(4):244-251.
5. **Nguyễn Văn Hải và cộng sự,** "Nghiên cứu các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của viêm xoang hàm một bên". 2018, Trường Đại Học Y Hà Nội.
6. **Mikami T, Minamida Y, Koyanagi I, Baba T, Houkin K.** Anatomical variations in pneumatization of the anterior clinoid process. *J Neurosurg*. 2007;106(1):170-174. doi:10.3171/jns.2007.106.1.170
7. **Sundaresan AS, Hirsch AG, Young AJ, Pollak J, Tan BK, Schleimer RP, Kern RC, Kennedy TL, Greene JS, Stewart WF, Bandede-Roche K, Schwartz BS.** Longitudinal Evaluation of Chronic Rhinosinusitis Symptom in a Population-based Sample. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018; 6(4):1327-1335.e3. doi:10.1016/j.jaip.2017.10.012
8. **Hiremath SB, Gautam AA, Sheeja K, Benjamin G.** Assessment of variations in sphenoid sinus pneumatization in Indian population: A multidetector computed tomography study. *Indian J Radiol Imaging*. 2018;28(3):273-279. doi:10.4103/ijri.IJRI_70_18
9. **Raseman J, Guryildirim M, Beer-Furlan A, Jhaveri M, Tajudeen BA, Byrne RW, Batra PS.** Preoperative Computed Tomography Imaging of the Sphenoid Sinus: Striving Towards Safe Transsphenoidal Surgery. *J Neurol Surg Part B Skull Base*. 2020;81(3):251-262. doi:10.1055/s-0039-1691831.