

## Sclopetaria; Systematic Review and Case Report of the Prognosis and Treatment Mechanism

Nikkhah H, MD; Arabi A, MD, MPH\*; Nafissi H, MD; Shahraki T, MD; Karimi S, MD

Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

\* Corresponding author: amir\_arab\_91@yahoo.com

**Purpose:** To report a case of traumatic sclopetaria and to present a review on the mechanism of traum, disease prognosis, and treatment methods.

**Case Report:** A 18-year-old male was assaulted with an air gun from a 3-meter distance. The projectile had entered the left orbit without rupturing the globe. He presented to the emergency room with BCVA of hand motion OS and 20/20 OD. He had a left rAPD. He had a 4-millimeter superonasal palpebral laceration. On fundusoscopic examination, there was Berlin's edema in the posterior pole in addition to a sectoral chorioretinal rupture. The intact sclera was seen beyond the site of rupture. Orbital imaging revealed a 4-millimeter projectile captured in the orbital cavity, situated near the site of chorioretinal damage outside the globe. The patient was diagnosed with traumatic sclopetaria, and after the vitreoretinal specialist consult, he was planned to be observed. On follow-up examination, the ruptured structures were replaced by the pigmented scar, and BCVA was improved to finger counting.

**Conclusion:** Concomitant necrosis of the retina and choroid can be caused by penetrating orbit damage by high-velocity objects that stop without damaging the globe in the orbit, and usually heals with extensive scarring at the site of necrosis and rupture. The patient's vision depends on the site of the trauma and the side effects of corticosteroids. There is no consensus on the treatment of this penetrating trauma and the decision is made based on the patient's condition. The main consensus in the management of these patients is their observation.

**Keywords:** Choroidal Necrosis, Penetrating Ocular Trauma, Retinal Necrosis, Sclopetaria

- Bina J Ophthalmol 2019; 25 (1): 49-53.

### Sclopetaria، معرفی یک مورد بالینی و مرور نظام‌مند در مورد سازوکار، پیش‌آگهی و درمان

دکتر همایون نیکخواه<sup>۱</sup>، دکتر امیر عربی<sup>۲</sup>، دکتر هوشنگ نفیسی<sup>۳</sup>، دکتر تکتم شهرکی<sup>۴</sup>، دکتر سعید کریمی<sup>۱</sup>

**هدف:** معرفی یک مورد بیمار مبتلا به Traumatic Chorioretinitis Sclopetaria و بررسی مقالات در زمینه سازوکار ایجاد آسیب، پیش‌آگهی بیماری و بررسی روش‌های درمانی.

**معرفی بیمار:** آقای ۱۸ ساله یک روز پس از آسیب نافذ اربیت چپ در اثر تیراندازی با تفنگ بادی ساچمه‌ای از فاصله ۳ متری جهت بررسی و درمان به مرکز چشم‌پزشکی ارجاع شده بود. بینایی چشم چپ در بدو مراجعه در حد تشخیص حرکت دست بوده و نقص نسبی عصب آوران مردمک در این چشم مثبت بود. فشار چشم در محدوده طبیعی بود. در معاینه اتاق خلفی، شواهد Berlin's Edema همراه با یک کانون گسترده از کانون نکروز شبکیه و کورویید وجود داشت. هم‌چنین مناطق متعدد از خون‌ریزی در سایر نقاط شبکیه به چشم می‌خورد. در CT اسکن بیمار، ساچمه‌ای ۴ میلی‌متری در ناحیه فوقانی-داخلی اربیت مشهود بود که به تمام گلوب آسیب نرسانده و در فاصله کوتاهی پس از اکواتور متوقف شده بود. محل نکروز کوریوریتینال در محاذات محل توقف ساچمه در اربیت بود. بیمار پس از اقدامات اولیه، تحت پی‌گیری قرار گرفت. در معاینات بعدی با بهبود ادم شبکیه، بینایی وی به شمارش انگشتان افزایش یافت، اما محل نکروز شبکیه با بافت گسترده اسکار و تغییرات پیگمانتری جایگزین گردید.

**نتیجه‌گیری:** نکروز هم‌زمان شبکیه و کوروئید می‌تواند در اثر آسیب‌های نافذ اربیت توسط اشیا با سرعت بالا که بدون پاره کردن گلوب در اربیت متوقف می‌گردند، ایجاد شود و به طور معمول با ایجاد اسکار گسترده در محل نکروز و پارگی، التیام می‌یابد. میزان دید بیمار بستگی به محل آسیب و عوارض کوریوریتینال دارد. اتفاق نظر در مورد درمان این آسیب نافذ وجود ندارد و تصمیم‌گیری برحسب شرایط بیمار صورت می‌گیرد. بیشترین اتفاق نظر در زمینه مدیریت این بیماران، تحت نظر گرفتن آن‌ها (Observation) می‌باشد.

**واژگان کلیدی:** اسکلوپتاریا- آسیب نافذ اربیت- نکروز شبکیه- نکروز کوروئید

• مجله چشم‌پزشکی بینا ۱۳۹۸؛ دوره ۲۵، شماره ۱: ۴۹-۵۳.

• پاسخ‌گو: دکتر امیر عربی (e-mail: amir\_arab\_91@yahoo.com)

۱- استادیار- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی- تهران- ایران

۲- دستیار چشم‌پزشکی- واحد توسعه پژوهش‌های بالینی مرکز پزشکی طرفه- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی- تهران- ایران

تهران- میدان بهارستان- خیابان ابن‌سینا- بیمارستان طرفه

## مقدمه

Sclopetaria به معنی پارگی کوروئید و شبکیه در اثر آسیب نافذ اربیت به شرط عدم پارگی گلوب می‌باشد. این آسیب نافذ به طور معمول در اثر یک پرتابه کوچک با سرعت زیاد روی می‌دهد که پس از ورود به اربیت، متوقف می‌گردد و تقریباً تمام انرژی خود را به گلوب مجاور منتقل می‌نماید. ریشه واژه Sclopetaria دقیقاً مشخص نیست. عده‌ای معتقدند این واژه از ریشه واژه ایتالیایی Sclopetum است که به نوعی اسلحه گرم قدیمی اشاره دارد. این در حالی است که سایرین معتقدند ریشه این واژه از Slow به معنی پارگی و کشش می‌باشد.<sup>۱</sup> Sclopetaria، پدیده نادری است اما شیوع آن در دهه‌های اخیر افزایش یافته است به طوری که در حداقل سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۸ میلادی در مقالات مختلف، ۴۳ گزارش شده و در فاصله زمانی سال‌های ۱۹۸۰ تا ۱۹۹۹، تنها ۱۱ مورد گزارش شده بود.<sup>۲-۸</sup>

به علت نادر بودن این ضایعه، مدیریت و درمان بیماری هم چنان حاوی نکات مبهمی برای چشم‌پزشکان است. راه‌های به کار رفته برای مدیریت Sclopetaria از پیگیری بدون اقدامات جراحی تا انجام جراحی زودرس متغیر بوده است.<sup>۹</sup>

در این مقاله، یک مورد جدید از Sclopetaria معرفی و پس از توصیف ویژگی‌های بالینی، به مرور روش‌های مدیریت و درمان این بیماری بر اساس گزارش‌های آن در مقالات پرداخته می‌شود.

## معرفی بیمار

آقایی ۱۸ ساله به دنبال آسیب نافذ اربیت چپ به مرکز آموزشی درمانی طرفه مراجعه نمود. آسیب، از شلیک تفنگ بادی با ساچمه ۴ میلی‌متری که از فاصله نزدیک حدود سه متری به

سمت بیمار شلیک شده بود، روی داده بود. این رخداد، ۲۴ ساعت قبل از مراجعه به وقوع پیوسته بود. در معاینه خارجی، افتادگی کامل پلک فوقانی چشم چپ مشهود و محل ورود ساچمه در قسمت نازال پلک فوقانی قابل مشاهده بود (تصویر ۱). در معاینه چشمی، بینایی بیمار در حد تشخیص حرکات دست و نقص نسبی عصب آوران مردمک در چشم چپ مثبت بود. در معاینه اتاق قدامی و صلبیه قدامی، شواهدی از پارگی قرنیه یا صلبیه وجود نداشت. در اتاق قدامی چشم چپ، Clot Hyphema با اشغال یک چهارم تحتانی فضای اتاق قدامی مشهود بود. لنز کریستالین شفاف بود. در معاینه اتاق خلفی Commotio Retinae گسترده در محل پل خلفی دیده شد. در نیمه نازال شبکیه، جداشدگی سروز شبکیه وجود داشت. در معاینه دقیق شبکیه در ناحیه محیطی در قسمت فوقانی- داخلی شبکیه، یک کانون از پارگی و نکروز کوروئید و پارگی شبکیه مجاور دیده شد که به علت پارگی تمام ضخامت کوریوریتینال صلبیه سفید رنگ از پشت ضایعه به وضوح دیده می‌شد (تصویر ۲). خون‌ریزی گسترده شبکیه و ساب‌رتینال در اطراف ضایعه وجود داشت. پس از اطمینان از عدم وجود آسیب باز گلوب، بیمار مورد تونومتری قرار گرفت که فشار چشم در محدوده طبیعی بود. در CT اسکن بیمار که در مرکز دیگری انجام شده بود، یک ساچمه ۴ میلی‌متری در فضای اربیت چپ وجود داشت که به تمامیت گلوب آسیب نرسانده بود و در محدوده فوقانی-داخلی اربیت متوقف شده و محل تقریبی آن در نمای کورونال و ساژیتال در پشت اکواتور گلوب بود (تصویر ۳). در معاینه بالینی و تصویربرداری، شواهدی از آسیب واضح Gross عصب بینایی دیده نشد. در معاینه چشم، نکته پاتولوژیک دیگری مرتبط با آسیب وجود نداشت.

کوروئید و شبکیه با اسکار گسترده جایگزین گردید (تصویر ۴). دید بیمار به حد شمارش انگشتان از فاصله نیم‌متر رسید و RAPD بیمار مثبت باقی ماند. در بررسی‌ها، وجود آسیب پلک همراه با ضایعات ماکولا و آسیب احتمالی عصب بینایی عوامل تاثیرگذار در پیش‌آگهی ضعیف دید شناخته شدند. نوع پرتابه (با سرعت اولیه کمتر در مقایسه با گلوله‌های جنگی) هم در پیش‌آگهی بینایی تاثیرگذار بود.



تصویر ۲- محل نکروز و پارگی کوروئید و شبکیه و سالم بودن اسکلرا در ورای ضایعه در سوپرونزال شبکیه چپ

پس از معاینه اولیه، بیمار توسط گروه شبکیه و اکولوپلاستی مورد معاینه و ارزیابی قرار گرفت. از نظر گروه اربیت، خروج ساچمه از گلوب به علت محل آن ضروری تشخیص داده نشد و از نظر گروه شبکیه، بیمار تحت پی‌گیری نزدیک (Close Observation) قرار گرفت. در معاینات بعدی با فاصله زمانی ۲ هفته یک بار، بخشی از ادم گسترده شبکیه کاهش یافت. هم‌چنین بخشی از مایع زیر شبکیه و خونریزی‌ها جذب شد و محل نکروز



تصویر ۱- محل ورود ساچمه از پلک فوقانی به داخل اربیت چپ



تصویر ۴- جذب نسبی خونریزی‌ها و شروع تشکیل اسکار پیگمانته



تصویر ۳- محل توقف ساچمه در اربیت چپ در تصویر سی تی اسکن مقطع کورونال

Cohn در گزارش خود پس از مشاهده چسبندگی گسترده شبکیه به کوروئید در محل آسیب گلوب در اتوپسی، یافته خود را Traumatic Chorioretinitis نام نهاد<sup>۱</sup>. در سال ۱۹۰۱ چشم‌پزشک مجارستانی، Wilhelm Goldzieher، برای اولین بار از اصطلاح Chorioretinitis Plastica Sclopetaria برای توصیف یافته‌های خود

### بحث

Sclopetaria نخستین بار در سال ۱۸۷۲ توسط یک چشم‌پزشک آلمانی به نام Herman Cohn معرفی گردید. بیمار یک پسر ۲۳ ساله بود که پس از انوکلتاسیون در پی یک آسیب بسته گلوب پس از تیراندازی، مورد معاینه پزشک آلمانی قرار گرفت.

زیرین، باعث ایجاد خون‌ریزی‌های ساب‌رتینال می‌شود. بعد از بروک، کم‌ترین الاستیسیته مربوط به لایه RPE است که این عامل، باعث ایجاد هایپرپلازی (Hyperplasia) و هایپرپیگمانتاسیون (Hyperpigmentation) در اغلب آسیب‌های ایجادکننده Sclopetaria و Choroidal Rupture می‌شود. در سمت مقابل، صلبیه و شبکه‌بیش‌ترین الاستیسیته را دارند و در نتیجه میزان انرژی مورد نیاز برای پارگی آن‌ها بسیار زیاد است. این موضوع به این معنی است که تنها یک پرتابه با سرعت بسیار بالا می‌تواند در شبکه‌بیه و کورویید، باعث ایجاد کشش و پارگی شود بدون این که در صلبیه پارگی ایجاد کند.<sup>۱۱</sup>

در مورد درمان و اقدامات لازم در زمینه آسیب‌های تروماتیک چشمی نظریات مختلف عنوان شده است. ادم شبکه‌بیه در زمینه Commotio Retinae به طور معمول تحت پی‌گیری بدون اقدام درمانی قرار می‌گیرد، زیرا این باور وجود دارد که ادم مزبور ظرف چند روز خود به خود بهبود می‌یابد.<sup>۱۴</sup> آسیب‌هایی که همراه Choroidal Rupture هستند به مدت طولانی‌تر و با فواصل کم‌تر مورد پی‌گیری قرار می‌گیرند، زیرا در این نوع از آسیب‌ها، خطر ایجاد نورگ‌زایی کورویید (Choroidal Neovascularization) وجود دارد.<sup>۱۴</sup> بیماران با Sclopetaria عوارض بالقوه بیش‌تری را از خود نشان داده‌اند. از این موارد می‌توان به جداشدگی شبکه‌بیه (RD) و خون‌ریزی‌های زجاجیه اشاره کرد. تا قبل از سال ۲۰۱۴، این اعتقاد وجود داشت که جداشدگی شبکه‌بیه در زمینه Sclopetaria نادر است، زیرا در این آسیب، کورویید و شبکه‌بیه به عنوان یک بخش واحد تحت کشش قرار می‌گیرند. از طرفی چون اغلب بیماران تروماتیک، افراد جوان هستند، نقش تامپونادی زجاجیه فرد را از تحمل جداشدگی شبکه‌بیه مصون می‌دارد. اما در سال ۲۰۱۴، سه مورد بالینی از Sclopetaria همراه با جداشدگی شبکه‌بیه توصیف گردید.<sup>۹</sup> به طور کلی در فراتحلیل‌ها (متآنالیزها) ثابت شده است که Sclopetaria در ۱۱٫۵ درصد از موارد با جداشدگی شبکه‌بیه همراه است اگرچه این جداشدگی تغییر محسوسی در پیش‌آگهی بینایی ایجاد نمی‌کند.<sup>۱۱</sup>

پیش‌آگهی بینایی در پی Sclopetaria به عوامل مختلفی بستگی دارد. آن دسته از پرتابه‌هایی که با سرعت کم‌تری از لوله تفنگ خارج می‌شوند، با پیش‌آگهی بینایی ضعیف‌تری همراه هستند. مثال این نوع از پرتابه‌ها، ساچمه‌های تفنگ‌های بادی می‌باشند. در مقابل، پرتابه‌های با سرعت اولیه بالاتر مثل تفنگ‌های جنگی پیش‌آگهی بینایی بهتری دارند.<sup>۱۱</sup> این یافته نشان می‌دهند که پیش‌آگهی بینایی در زمینه Sclopetaria بیشتر مرتبط با محل

از چشم یک قربانی تیراندازی استفاده نمود. او این نظریه را مطرح کرد که به علت سرعت بالای گلوله در اربیت، پارگی کورویید و شبکه‌بیه اتفاق افتاده و ضایعه پس از مدتی با تکثیر شدید فیبروگلیال جایگزین شده است.<sup>۱۰</sup> یافته‌های پاتولوژیک در زمینه آسیب Sclopetaria اولین بار در سال ۱۹۷۴ توصیف شد. Dubovy و همکاران<sup>۵</sup> در گزارش‌های خود اشاره نمودند که در محل ضایعات، پارگی لایه بروک و کورویید و از بین رفتن گیرنده‌های نوری دیده شده و آسیب کورویید و شبکه‌بیه با تکثیر شدید و متراکم سلول‌های فیبروبلاست به همراه هایپرپلازی RPE جایگزین گردیده است. جدیدترین یافته‌ها در زمینه پاتوفیزیولوژی زمینه‌ای Sclopetaria را می‌توان در مدل‌های حیوانی یافت. این مطالعات عنوان کرده‌اند که دژنراسیون سلول‌های گیرنده نوری (فوتورسپتور) همراه با کاهش تعداد سلول‌های گانگلیونی در محل آسیب غالب هستند.<sup>۱۱</sup>

در سال ۱۹۹۶ Kuhn و همکاران<sup>۱۲</sup>، اقدام به ارزیابی یک سیستم تقسیم‌بندی برای صدمه‌های آسیب‌رساننده (تروماتیک) به گلوب کردند. آن‌ها این آسیب‌ها را به دو گروه کلی بسته گلوب (Closed Globe) و باز گلوب (Open Globe) تقسیم نمودند. در گروه آسیب‌های بسته گلوب، مواردی چون Commotio Retinae، Retinal Sclopetaria و Retinal Hole، Choroidal Rupture، Detachment قرار دادند. امروزه ما می‌دانیم که سرعت بالای پرتابه‌ها در محل نزدیک گلوب باعث ایجاد آسیب‌های درجا (Coup) مانند Sclopetaria و موج‌های حاصل از آسیب، باعث ضایعات سمت مقابل ضربه اولیه (Counter Coup) می‌شوند که سوراخ‌ها و پارگی‌ها و جداشدگی‌های شبکه‌بیه را شامل می‌شود. در کنار این دو نوع آسیب، نوع سوم شامل آسیب‌های فشاری بر گلوب است که باعث کشیدگی در ناحیه اکواتور می‌شوند و خود را به شکل Vitreous Base Avulsion و Retinal Dialysis نشان می‌دهد. ویژگی اصلی Sclopetaria که آن را از سایر انواع آسیب‌ها جدا می‌کند، گستردگی آسیب در تمام لایه‌های شبکه‌بیه و کورویید است که خود را به شکل پارگی شبکه‌بیه، کورویید، بروک و لایه RPE نشان می‌دهد. در مراحل اولیه آسیب و قبل از ایجاد یک اسکار پیگمانته، می‌توان Bare Sclera را از پشت آسیب مشاهده کرد.<sup>۱۳</sup>

ریشه بروز تغییرات فوق در آسیب‌های ناشی از ضربه به چشم در این واقعیت نهفته است که الاستیسیته لایه‌های مختلف شامل شبکه‌بیه، کورویید، بروک، صلبیه و RPE با هم متفاوت است.<sup>۱۱</sup> لایه بروک کم‌ترین الاستیسیته را دارد و این عامل باعث می‌شود در اثر آسیب به سرعت پاره شود و در اثر آسیب هم‌زمان در لایه عروقی

اقدام سریع جهت خارج کردن جسم خارجی از داخل اربیت با بدتر شدن پیش‌آگهی بیماران همراه بوده است. استاندارد کنونی در زمینه خروج اجسام خارجی در اربیت این است که مگر در موارد عارضه‌دار شدن یا در مواردی که جسم خارجی در دسترس است، خارج کردن جسم خارجی اربیت توصیه نمی‌شود<sup>۱۵</sup>.

### نتیجه‌گیری

Sclopetaria عارضه عبور سریع و تماسی پرتابه‌ها از کنار گلوب است. پیش‌آگهی بینایی به وضعیت ماکولا و محل ضایعه بستگی دارد. بدترین نتیجه بینایی در ضایعات تمپورال، فوقانی و ماکولار است. روش واحد برای برخورد با این بیماران وجود ندارد و به نظر می‌رسد تصمیم‌گیری بر اساس شرایط هر بیمار منطقی‌تر باشد. بسیاری از بیماران تا حدودی بهبود دید را تجربه می‌کنند ولی تنها حدود ۱۶ درصد به میزان حدت بینایی قبل از آسیب خود دست می‌یابند<sup>۱۰</sup>.

ضایعه و آسیب‌های همراه است تا نوع پرتابه. بیماران با Sclopetaria در محل ماکولا یا در نیمه تمپورال شبکیه از نظر دید، پیش‌آگهی بدتری دارند. هم‌چنین همراهی با سوراخ ماکولا پیش‌آگهی دید را در این بیماران ضعیف می‌کند. آسیب هم‌زمان پلک هم باعث بدتر شدن دید نهایی می‌شود چرا که این آسیب، احتمال ضربه شدید به محتویات اربیت را مطرح می‌کند. وجود جسم خارجی در اربیت و خون‌ریزی هم‌زمان زجاجیه در مطالعات به شکل مستقل تأثیری منفی بر دید نهایی قربانیان نداشته است. از طرف دیگر آسیب هم‌زمان عصب بینایی به شدت پیش‌آگهی بینایی را ضعیف می‌کند.

پرچالش‌ترین مساله در مورد Sclopetaria، اقدامات فوری (Immediate) برای این بیماران است. فراتحلیل‌های (مت‌آنالیزهای) صورت گرفته در این زمینه برتری جراحی زود هنگام در مقابل پی گیری را اثبات نکردند<sup>۱۰</sup>. اگرچه تعداد نمونه‌ها در این زمینه کافی نبود، به نظر می‌رسد ویتراکتومی از طریق پارس پلانا و باکلینگ صلبیه، تغییری در سرنوشت این بیماران ایجاد نمی‌کند. از طرفی

### منابع

- Al-Amry M, Al-Taweel H, Al-Enazi N, et al. Retained periorbital and intracranial air-gun pellets causing sclopetaria and visual loss. *Saudi J Ophthalmol* 2014;28:228-233.
- Katsumata S, Takahashi J, Tamai M. Chorioretinitis sclopetaria caused by fishing line sinker. *Jap J Ophthalmol* 1984;28:69-74.
- Brown GC, Tasman WS, Benson WE. BB-gun injuries to the eye. *Ophthalmic surgery* 1985;16:505-508.
- Martin DF, Awh CC, McCuen BW, et al. Treatment and pathogenesis of traumatic chorioretinal rupture (sclopetaria). *Am J Ophthalmol* 1994;117:190-200.
- Dubovy SR, Guyton DL, Green WR. Clinicopathologic correlation of chorioretinitis sclopetaria. *Retina (Philadelphia, Pa)* 1997;17:510-520.
- Beatty S, Smyth K, Au Eong KG, et al. Chorioretinitis sclopetaria. *Injury* 2000;31:55-60.
- MacKenzie K, Verity D, Ali N. Traumatic transection of the lateral rectus muscle with chorioretinitis sclopetaria. *Strabismus* 2015;23:36-38.
- Claros P, Fokouo JV, Claros A. Intraorbital foreign body: A rifle bullet removed 20 years after the accident. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases* 2017;134:63-65.
- Papakostas TD, Yonekawa Y, Wu D, et al. Retinal detachment associated with traumatic chorioretinal rupture. *Ophthalmic Surgery, Lasers & Imaging Retina* 2014;45:451-455.
- Ludwig CA, Shields RA, Do DV, et al. Traumatic chorioretinitis sclopetaria: Risk factors, management, and prognosis. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2019;14:39-46.
- Evans LP, Newell EA, Mahajan M, et al. Acute vitreoretinal trauma and inflammation after traumatic brain injury in mice. *Ann Clin Translational neurology* 2018;5:240-251.
- Kuhn F, Morris R, Witherspoon CD, et al. A standardized classification of ocular trauma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1996;234:399-403.
- Blanch RJ, Ahmed Z, Sik A, et al. Neuroretinal cell death in a murine model of closed globe injury: pathological and functional characterization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:7220-7226.
- Hart JC, Frank HJ. Retinal opacification after blunt non-perforating concussion injuries to the globe. A clinical and retinal fluorescein angiographic study. *Transactions of the ophthalmological societies of the United Kingdom* 1975;95:94-100.
- Fulcher TP, McNab AA, Sullivan TJ. Clinical features and management of intraorbital foreign bodies. *Ophthalmology* 2002;109:494-500.