

KYSTE ANÉVRYSMAL DE LA BASE DU CRÂNE À propos d'un cas traité par exérèse partielle et injection de calcitonine

M. KHALDI⁽¹⁾, K. BEN HAMOUDA⁽¹⁾, M. MOUSSA⁽¹⁾, H. MEGDICHE⁽²⁾,
A. BOUBAKER⁽¹⁾, M. MARRAKCHI⁽³⁾

(1) Service de Neurochirurgie. (2) Service de Neuroradiologie,
Institut National de Neurologie, 1007 La Rabta/Tunis, Tunisie.

(3) Service d'Oto-Rhino-Laryngologie,
Hôpital Charles-Nicolle, Tunis, Tunisie.

SUMMARY: Aneurysmal bone cyst of the cranial base treated by partial resection and calcitonin injection. A case report

M. KHALDI, K. BEN HAMOUDA, M. MOUSSA, H. MEGDICHE, A. BOUBAKER, M. MARRAKCHI (*Neurochirurgie*, 2006, 52, 57-62).

Study design. — First published report of a cranial aneurysmal bone cyst (ABC) treated successfully with intralésionnal injection of calcitonin.

Objectives. — To describe a safe and effective treatment method for ABCs of the cranial base.

Summary of background data: ABC is a rare form of dystrophic pseudotumor. Less than 100 cases involving the skull have been reported in the literature, most of them localised in the cranial vault. Cranial base locations are rare and difficult to treat. We selected this treatment after a very rapid recurrence of the lesion following a partial resection.

Method. — After a partial resection of a 10 cm petro-occipital ABC that encased the vertebral artery and the lower cranial nerves, an Ommaya reservoir was implanted with a catheter tip inside the ABC. Repeated intralésionnal injections of calcitonin were performed through the reservoir.

Results. — Shrinkage of the cyst occurred with disappearance of its heterogeneous cystic content and ossification of its walls. There was no complication and the lesion remains quiescent at a 3 year follow-up.

Conclusion. — We reviewed the pertinent literature concerning percutaneous treatment of ABC. The percutaneous intralésionnal injection of calcitonin was reported in the literature only in 3 publications reporting

RÉSUMÉ

Le kyste osseux anévrysmal (KOA) est une dystrophie osseuse pseudo-tumorale, principalement décrite au niveau des os longs et du rachis. Moins d'une centaine de cas ont été rapportés au niveau du crâne, la plupart au niveau de la voûte ; quant aux localisations au niveau de la base, elles sont rares et difficiles à traiter.

Nous rapportons l'observation d'un patient âgé de 17 ans qui a eu, à deux reprises, une exérèse partielle d'un KOA occipito-pétreux gauche, de 10 cm, englobant l'artère vertébrale et les nerfs mixtes. Une flambée évolutive a suivi la première intervention, le KOA ayant repris sa taille de départ en moins d'un mois. La deuxième intervention a été complétée par des injections intra-lésionnelles répétées de calcitonine à travers un réservoir d'Ommaya. A la suite à ces injections, le kyste a disparu, et le reliquat des parois s'est rétracté et ossifié. Il n'y a pas eu de complications, et il n'y a aucun signe d'évolutivité avec un recul qui est actuellement de 3 ans et demi.

Nous discutons la pathogénie de ces lésions et les différents traitements complémentaires percutanés qui sont proposés. Nous n'avons trouvé dans la littérature que 9 cas de KOA traités par injection de calcitonine, dont aucun de siège crânien. Cette méthode, qui semble sans danger, a prouvé son efficacité et nous semble adaptée au traitement des KOA dont l'exérèse n'a pu être complète.

9 cases that did not involve the skull. This treatment seems safe and effective, worthy in cranial base ABCs that are difficult to resect completely.

Key-words: aneurysmal bone cyst, tumor of the skull base, bone tumor, calcitonin.

Les kystes osseux anévrysmaux (KOA) sont des dystrophies osseuses pseudo-tumorales. Ils représentent 1,5 % des tumeurs bénignes de l'os [7]. Les localisations crâniennes sont rares : moins d'une centaine de cas ont été rapportés dans la littérature [18, 21], la plupart au niveau de la voûte du crâne. Les localisations au niveau de la base du crâne [1, 21] peuvent poser des problèmes de résécabilité du fait de leurs rapports. L'exérèse incomplète est souvent suivie d'une récurrence ; cette éventualité incite à chercher des traitements complémentaires, notamment percutanés.

L'originalité du cas que nous rapportons réside dans le traitement complémentaire (injections répétées de calcitonine à travers un réservoir d'Ommaya) qui a été institué devant l'impossibilité d'une exérèse chirurgicale complète.

OBSERVATION

Un patient âgé de 17 ans était admis dans le service pour tuméfaction occipito-cervicale gauche, évoluant depuis 5 mois, occasionnant des douleurs de type inflammatoire. A l'examen, la lésion mesurait 10 cm ; elle était de consistance dure, non pulsatile, non adhérente aux plans superficiels et recouverte par une peau d'aspect normal. L'examen neurologique était normal ; en particulier, il n'y avait pas d'atteinte des nerfs mixtes.

La tomodensitométrie (*figure 1*) et l'IRM (*figure 2*) de la région occipito-cervicale montraient une lésion de densité et de signal hétérogène, comportant de multiples logettes séparées par des cloisons fines et qui étaient le siège de niveaux liquide-liquide. La lésion envahissait la partie inférieure du basi-occipital, le rocher et la masse latérale gauche de la première vertèbre cervicale. L'artère vertébrale était englobée dans la lésion, et le trou déchiré postérieur était envahi. L'angiographie cérébrale objectivait un blush tumoral alimenté principalement par des branches des artères vertébrale et occipitale gauche.

Le patient était opéré en position de Park-Bench, à travers une incision occipito-cervicale postérieure, médiane. La lésion comportait une fine lamelle osseuse en coquille d'œuf, aisément dissécable du scalp et des muscles occipito-cervicaux. L'ouverture avait laissé jaillir du sang lysé sous pression. La lésion comportait de multiples logettes séparées par des cloisons fibreuses. L'exérèse ne pouvait pas être complète du fait de l'englobement de l'artère vertébrale et des nerfs mixtes. Une exérèse large était effectuée, avec un curetage de la partie accessible de la portion résiduelle. Les suites post-opératoires immédiates étaient simples.

L'examen anatomo-pathologique trouvait un aspect classique de KOA, avec des cavités hémorragiques bordées par des parois fibreuses, riches en cellules géantes multinucléées, d'allure ostéolytique. Au contact, le tissu osseux résorbé était en reconstruction, sous la forme de travées ostéoïdes bordées d'un liséré ostéoblastique actif.

L'évolution était marquée par une récurrence très précoce de la tuméfaction qui réapparaissait 15 jours après l'exérèse. Le patient ne consultait que deux mois plus tard, à la suite de l'installation de troubles de la déglutition des solides. L'examen neurologique trouvait une asymétrie du voile du palais, avec signe du rideau témoin d'une parésie du nerf glosso-pharyngien gauche. Le scanner cérébral (*figure 3*) montrait un aspect similaire à celui noté en préopératoire.

Le patient était réopéré. Il était procédé à nouveau à une exérèse large de la lésion avec, cette fois, mise en place d'un réservoir d'Ommaya connecté à un cathéter dont l'extrémité était dans la cavité résiduelle, afin de procéder à des injections répétées de calcitonine.



FIG. 1. — Tomodensitométrie en fenêtre parenchymateuse après injection de produit de contraste. Volumineuse lésion occipitale gauche qui envahit le rocher, souffle l'os, prend le contraste de façon hétérogène et comporte de nombreux niveaux liquide-liquide.

FIG. 1. — Enhanced CT-scan (parenchymatous window): large heterogeneous left occipital lesion invading the petrous temporal bone, blowing the bone with fluid-fluid levels.



FIG. 2. — IRM en coupe axiale en écho de spin T1 avec injection de gadolinium : volumineuse lésion occipitale gauche prenant le contraste de façon hétérogène et comportant des niveaux liquide-liquide. L'artère vertébrale gauche est englobée dans la lésion.

FIG. 2. — Axial T1-weighted MRI with gadolinium enhancement: large heterogeneous left occipital lesion with fluid-fluid levels. The left vertebral artery is displaced by the lesion.

Compte tenu de la récurrence rapide de la lésion, une étude anatomo-pathologique minutieuse de toute la pièce opératoire était effectuée. Elle ne retrouvait pas de signes de malignité, ni de lésions associées.

Les suites postopératoires immédiates étaient simples, avec disparition des troubles de la déglutition. Le patient avait des injections quotidiennes de calcitonine à la dose de 0,5 mg pendant 10 jours.

Le recul est actuellement de 3 ans et demi, et le patient est asymptomatique. Il n'y a eu aucun effet indésirable en rapport avec le traitement, et les contrôles tomodensitométriques successifs ont montré une ossification du reliquat tumoral avec disparition de l'aspect de cavités de contenu kystique et hétérogène (figure 4).

DISCUSSION

Le KOA survient principalement chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte jeune [2, 3, 20] avec une incidence maximale au cours de la deuxième décennie de la vie. Une légère prédominance féminine a été notée [18, 20]. Ses localisations les plus fréquentes sont représentées par les métaphyses des os longs (60 %) et le rachis (20 %). Les localisations crâniennes sont rares, rapportées dans la plupart des cas au niveau de la voûte.

Le KOA crânien peut se manifester par une tuméfaction, des douleurs, des signes en rapport avec l'atteinte des structures crâniennes, ou des signes neurologiques dus à la compression de nerfs crâniens ou de parenchyme cérébral.

La lésion est palpable lors du diagnostic dans 70 à 80 % des cas [18, 21]. Elle est de consistance dure, non pulsatile, non adhérente au plan superficiel, recouverte par un scalp d'allure normale et non inflammatoire. Elle fait corps avec l'os et

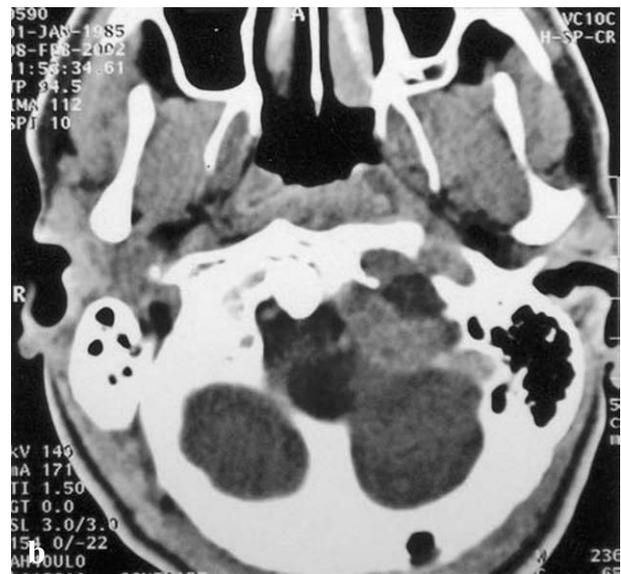
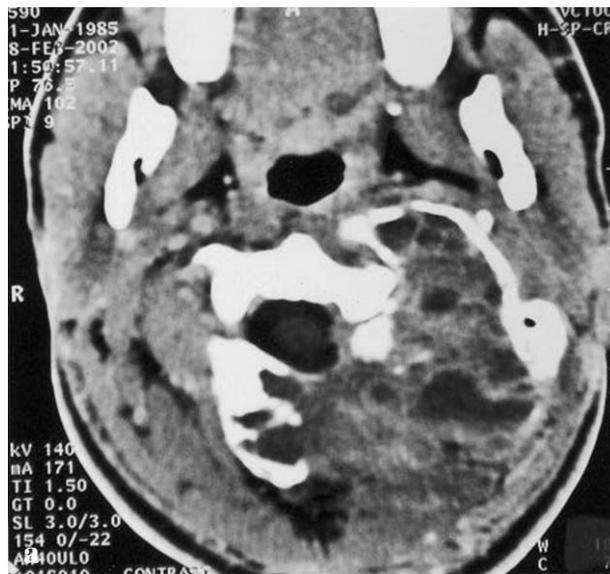


FIG. 3. — Tomodensitométrie avec injection de produit de contraste, 2 mois après la première intervention. Récidive de la lésion (a) : elle envahit le trou déchiré postérieur et la masse latérale de l'atlas (b).

FIG. 3. — Enhanced CT-scan (parenchymatous window), 2 months after the first intervention. Recurrence of the lesion (a) with invasion of the jugular foramen and the lateral mass of C1 (b).

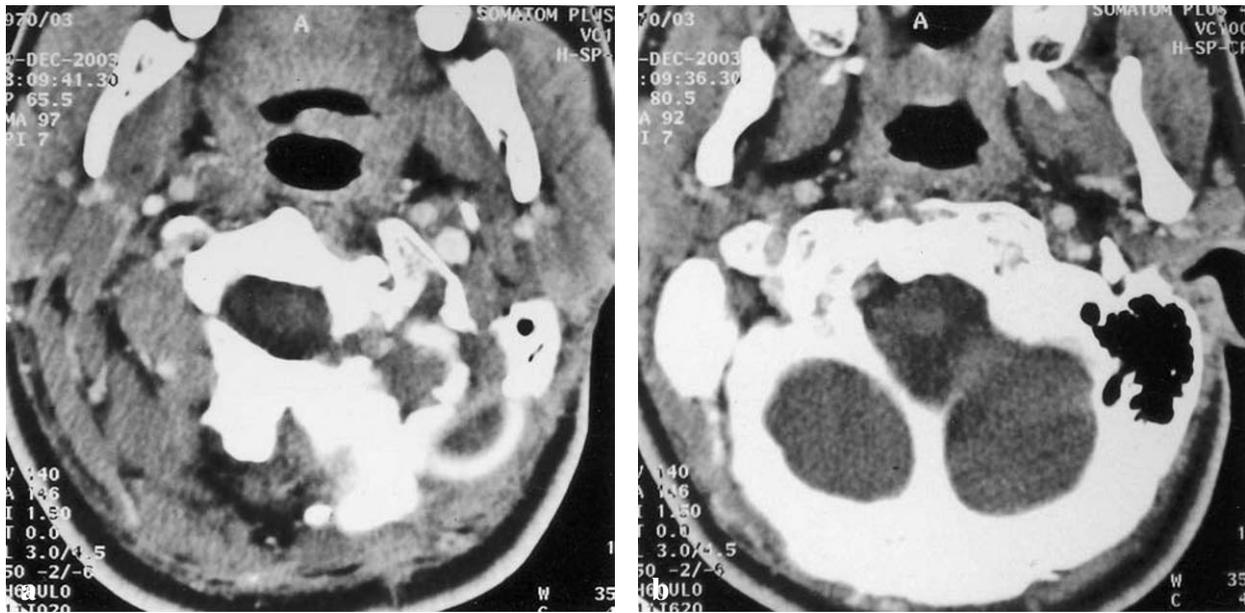


FIG. 4. — Tomodensitométrie en fenêtre parenchymateuse, 20 mois après la seconde intervention. Ossification quasi complète de la lésion, réservoir d'Ommaya en place.

FIG. 4. — Axial parenchymatous window CT-scan, 20 months after second intervention. Lesion is nearly completely ossified.

respecte les parties molles ; elle est douloureuse à la palpation dans la moitié des cas. La douleur peut être localisée ou diffuse ; elle peut précéder la tuméfaction, être paroxystique ou continue, survenir spontanément ou à la pression.

Le KOA est rarement révélé par un tableau neurologique pur [11]. Il s'agit généralement de signes associés qui apparaissent après une longue évolution [21] et qui témoignent de la compression de structures nerveuses par la lésion. Il peut s'agir [3, 11, 18] d'une atteinte de nerfs crâniens (névralgie faciale, paralysie faciale ou oculomotrice, troubles de la déglutition...) ou de signes neurologiques centraux [3, 21]. Des signes en rapport avec l'atteinte de structures crâniennes de voisinage ont été rapportés : il s'agit notamment d'otites séreuses ou muqueuses, d'exophtalmie, de baisse de l'acuité visuelle, de diplopie, d'obstruction nasale, de limitation de l'ouverture buccale, de méningites récidivantes par brèche ostéoméningée... [1, 3, 21].

Les radiographies standard montrent, dans les cas typiques, une lacune arrondie ou polycyclique soufflant la corticale, avec un aspect en bulle de savon ou en coquille d'œuf [3, 5]. Le scanner cérébral permet une meilleure étude de la topographie, de l'extension et des limites du KOA. Il montre souvent une fine coque périphérique et la présence d'un contenu typiquement kystique, hétérogène et cloisonné. Des niveaux liquide-liquide sont souvent observés : cet aspect est évocateur, mais non spécifique et inconstant. En effet, il peut

être observé dans d'autres lésions osseuses telles que l'ostéosarcome, la tumeur à cellules géante et le chondroblastome [5]. L'IRM semble être plus sensible pour la détection de ces niveaux liquide-liquide : ceci est dû notamment à une durée d'immobilisation plus longue, qui permet une plus grande sédimentation du contenu des kystes [5].

L'examen anatomopathologique des KOA ne trouve pas de tissu tumoral mais plutôt des espaces lacunaires entourés d'un tissu réactionnel et d'os soufflé. Il montre trois éléments qui permettent d'affirmer le diagnostic [7, 18] :

- la coque, qui correspond à la corticale osseuse soufflée et amincie ;

- la présence de larges espaces lacunaires remplis de sang, de taille variable et pouvant communiquer entre eux ; ces espaces ne sont pas bordés d'endothélium ;

- le tissu de soutien, qui correspond aux cloisons et aux parties charnues ; il est constitué par un tissu conjonctif fait de fibrocytes, de collagène, de cellules géantes multinucléées et de macrophages résorbant l'hémosidérine ; ce tissu de soutien est le siège d'une activité ostéoblastique et ostéoclastique ; les nombreuses cellules géantes multinucléées en bordure des lacs sanguins semblent cytologiquement assimilables aux classiques myéloplaxes, mais sont, en fait, nettement plus petites et bien moins riches en noyaux.

La pathogénie des KOA reste discutée. Plusieurs hypothèses ont été avancées sans qu'aucune ne soit formellement retenue. Elles s'accordent tou-

tes sur la bénignité de la lésion que l'on peut considérer comme une dystrophie pseudo-tumorale :

— la théorie traumatique [6, 23] : la rupture de vaisseaux sous-périostés entraînerait la formation d'un hématome qui serait soumis à un remaniement aboutissant au kyste anévrysmal ;

— la théorie hémodynamique [13, 14] : le KOA serait secondaire à une perturbation hémodynamique de la circulation intra-osseuse par thrombose ou par fistule artério-veineuse, génératrice l'une et l'autre d'une augmentation de la pression veineuse intra-osseuse ;

— le KOA secondaire : lorsqu'une lésion est retrouvée au voisinage d'un KOA, celui-ci est dit « secondaire » [2, 9, 12] ; parmi ces lésions, on peut citer les tumeurs à cellules géantes, les chondroblastomes, l'ostéoblastome, la dysplasie fibreuse...

Le KOA serait donc une lésion expansive, non tumorale, secondaire à des perturbations circulatoires intra-osseuses qui peuvent être d'origine traumatique, dysplasique, tumorale ou en rapport avec une thrombose ou une fistule artério-veineuse. Ces perturbations vont aboutir à la constitution d'une lésion qui évoluerait pour son propre compte, conduisant à l'apparition de cavités remplies de sang. Les cellules géantes témoignent du processus de résorption.

L'histoire naturelle des KOA peut varier d'une lésion rapidement expansive et destructrice à celle d'une lésion de croissance lente qui peut, par la suite, régresser spontanément. Mirra *et al.* [17] ont décrit trois phases : une phase initiale avec destruction rapide, une phase de stabilisation, et une phase de calcification avec croissance lente. Des cas d'involution spontanée de KOA ont été rapportés dans la littérature [15].

Le traitement des KOA repose essentiellement sur la chirurgie. L'exérèse chirurgicale complète est synonyme de guérison. L'exérèse partielle ou parfois une simple biopsie peuvent être suivies d'une guérison, mais une récurrence rapide, voire une véritable flambée évolutive faisant évoquer une lésion maligne, sont possibles. Le taux de récurrence après exérèse partielle est de 30 à 60 % [20, 25].

L'étude de la pathogénie et de l'aspect anatomopathologique du KOA nous indique qu'il ne s'agit pas d'une tumeur à réséquer impérativement en totalité, mais plutôt d'une lésion résultant d'un processus dont il faut bloquer l'évolution. L'arrêt de ce processus va aboutir à l'involution et à la disparition du contenu et du tissu de soutien du kyste et à l'affaissement et à l'ossification de sa coque.

La chirurgie nous semble nécessaire car les aspects radiologiques, même s'ils peuvent être fortement évocateurs, ne sont pas pathognomoniques de KOA. Par ailleurs, cette lésion peut être secondaire à une tumeur osseuse.

Plusieurs techniques complémentaires à la chirurgie ont été proposées. Nous pouvons citer : l'embolisation (par une dévascularisation du KOA), la radiothérapie (en induisant une endovascularite), et les traitements percutanés. La radiothérapie nous semble à proscrire : elle fait courir des risques de complications post-radiques, notamment de sarcomes ou autres tumeurs radio-induites, inacceptables pour ce type de pathologie.

Trois techniques percutanées ont été utilisées avec succès dans le traitement des KOA :

— la cryothérapie par injection d'azote liquide, décrite pour la première fois par Biseker en 1970 [2] : l'azote liquide est introduit par une sonde dans le kyste, entraînant une baisse de la température en deçà de -20°C ; ceci entraîne une nécrose tissulaire qui s'étend de 1 à 2 cm autour du bord de la cavité traitée ;

— la sclérothérapie par injection d'alcool de Zein (Ethibloc[®]), décrite pour la première fois par Dubois, en 1991 [8, 10] : le produit entraîne des thromboses intra-vasculaires, une réaction inflammatoire et, ultérieurement, une réaction fibrotique ;

— l'injection de calcitonine, rapportée seulement dans trois publications portant sur 9 observations [16, 22, 24] et qui a permis une stabilisation ou une guérison dans 8 cas sur 9 : la calcitonine est une hormone qui inhibe l'activité ostéoclastique et stimule la formation de nouvelles travées osseuses ; elle pourrait, de ce fait, induire un processus d'ossification qui arrêterait l'évolution du kyste.

Les deux premières techniques, utilisées au niveau des os longs et dans certaines localisations rachidiennes, ont prouvé leur efficacité, mais elles ont été à l'origine de complications en rapport avec une extravasation ou un passage veineux du produit, entraînant notamment des nécroses cutanées, des destructions osseuses et des thromboses veineuses [10]. Leur utilisation au niveau du crâne n'a été rapportée que dans une seule observation [4] : il s'agit d'un KOA sphénoïdal traité par injection d'Ethibloc[®]. La sclérothérapie a été abandonnée par certains auteurs du fait du risque élevé de complications [19].

Quant à la calcitonine, elle a une action hormonale : elle inhibe les ostéoclastes et stimule la formation de travées osseuses. Elle est habituellement utilisée par voie générale, notamment dans la maladie de Paget et les ostéoporoses. Nous n'avons pas trouvé dans la littérature d'observations où la calcitonine a été utilisée au niveau du crâne, mais cette méthode, utilisée dans d'autres localisations de KOA, a prouvé son efficacité et n'a pas donné lieu à des complications. L'utilisation d'un réservoir d'Ommaya nous a semblé utile pour injecter de façon répétée la calcitonine directement dans la cavité résiduelle qui était profonde

et, donc, difficilement accessible à une injection percutanée.

CONCLUSION

Les kystes anévrysmaux ne sont pas des tumeurs mais des lésions dystrophiques douées d'un potentiel évolutif souvent imprévisible. Le traitement de choix est l'exérèse complète qui est synonyme de guérison. Cette exérèse peut s'avérer difficile, notamment au niveau de la base du crâne. La nature de cette tumeur ne justifie pas l'usage de la radiothérapie, ni une intervention délabrante ou comportant des risques élevés. L'injection intrakystique de calcitonine nous semble être une méthode adaptée au traitement des KOA dont l'exérèse n'a pu être complète : elle a prouvé son efficacité, et son utilisation par voie locale n'a pas donné lieu à des complications.

RÉFÉRENCES

- [1] AMELI NO, ABASSIOUN K, AZOD A, SALEH H. Aneurysmal bone cyst of the skull. *Can J Neurol* 1984 ; 11 : 466-471.
- [2] BIESECKER JL, MARCOVE, HURVOS G, MIKE V. Aneurysmal bone cyst: a clinicopathologic study of 66 cases. *Cancer* 1970 ; 26 : 615-625.
- [3] CALLIAUW I, ROELS H, CAEMAERT J. Aneurysmal bone cyst in the cranial vault and base of skull. *Surg Neurol* 1985 ; 32 : 193-198.
- [4] CHARTRAND C, DUBOIS J. Direct intra operative sclerotherapy of an aneurysmal bone cyst of the sphenoid. *AJNR* 1996 ; 17 : 870-872.
- [5] CHATEIL JF, DOUSSET V, MEYER P, PEDESPAN JM. Cranial aneurysmal bone cyst presenting with raised intracranial pressure: report of two cases. *Neuroradiology* 1997 ; 39 : 490-494.
- [6] CONE SM, SHARMA MC, GAIKWAD S, SHARMA C. Ossifying hematoma. *J Bone Joint Surg* 1928 ; 10 : 474-479.
- [7] DAHLIN DC, UNNI KK, CHASON J, KNIGHTON R. Bone tumors: general aspects and data on 8542 cases. *Cancer* 1986 ; 59 : 1893-1896.
- [8] DUBOIS J, SEBAG GH. Soft-tissue malformations in children: percutaneous sclerotherapy with Ethibloc. *Radiology* 1994 ; 180 : 195-198.
- [9] EDLING NPG, CLIFTON MB, HARDERS A, SEEGER W. Is the aneurysmal bone cyst a true pathologic entity ? *Cancer* 1965 ; 18 : 1127-1130.
- [10] GUIBAUD L, HEBERTAUX D, MENET E, GOUJON JM. Aneurysmal bone cysts: percutaneous embolisation with an alcoholic solution of Zein: series of 18 cases. *Radiology* 1998 ; 22 : 369-373.
- [11] KEUSKAMP PA, HAROUPAN DS, FEIN JM. Aneurysmal bone cyst of the temporal bone presenting as a spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neurosurgery* 1980 ; 7 : 166-170.
- [12] LEVEY WM, MILLER AS, BONAKDARPOUR A, PLETS S, LAMMENS M. Aneurysmal bone cysts secondary to other osseous lesions. Report of 57 cases. *Am J Clin Pathol* 1975 ; 63 : 1-8.
- [13] LICHTENSTEIN L. Aneurysmal bone cysts: observation of fifty cases. *J Bone Joint Surg* 1957 ; 39 : 873-882.
- [14] LICHTENSTEIN L. Aneurysmal bone cysts: further observations. *Cancer* 1953 ; 6 : 1228-1237.
- [15] MALGHEM I, MALDAGUE B, ESSELINCK XW, NOEL H, DE NAYER P, VINCENT A. Spontaneous healing of aneurysmal bone cysts: a report of three cases. *J Bone Joint Surg* 1989 ; 71 : 645-650.
- [16] MEVRILL LG, BRUCE LG, BELLOTTI C, OLIVERI G. Aneurysmal bone cyst of the first cervical vertebrae in a child treated with percutaneous intralesional injection of calcitonin and methylprednisolone. *Spine* 2000 ; 25 : 527-530.
- [17] MIRRA JM, GAAB MR, SCHROEDER HWS. Bone tumors. Philadelphia: Lea & Febiger, 1989: 73: 1267-1330.
- [18] PELLET W, DUFOUR H, CANNONI M, DODERO JC, MALCA S, CHOUX R. Kyste osseux anévrysmal temporal : à propos de deux nouveaux cas. *Neurochirurgie* 1991 ; 37 : 160-172.
- [19] PERAUD A, DRAKE JM, ARMSTRONG D, HEDDEN D, BABYN P, WILSON G. Fatal Ethibloc embolization of vertebrobasilar system following percutaneous injection into aneurysmal bone cyst of the second cervical vertebra. *Am J Neuroradiol* 2004 ; 25 : 1116-1120.
- [20] RUITER DJ, VAN RUSSEL TG, VAN DER VELDE EA. Aneurysmal bone cysts: a clinicopathological study of 105 cases. *Cancer* 1977 ; 39 : 2231-2239.
- [21] SHEIK BY. Cranial aneurysmal bone cyst: with special emphasis on endovascular management. *Acta Neurochir* 1999 ; 141 : 601-611.
- [22] SZENDROI M, MTAL I, KONYA A, LISKA GY. Calcitonin therapy of aneurysmal bone cysts. *J Cancer Res Clin Oncol* 1992 ; 119 : 61-65.
- [23] THOMPSON PC. Aneurysmal bone cyst: report of three cases. *J Bone Joint Surg* 1956 ; 38B: 293-300.
- [24] TOUZI M, BERGAOUI N, BEN HAMOUDA M. Sciatica secondary to an aneurysmal bone cyst treated with in situ calcitonin injections. *Rev Rhum (Engl Ed)* 1997 ; 64 : 592-593.
- [25] VAN LOON CJM, VETH BPH. Aneurysmal bone cysts: long term results and functional evaluation. *Acta Orthop Belg* 1995 ; 61 : 199-204.