



椎管内髓外硬膜下肿瘤

肿瘤亚型

椎管内原发性髓外硬膜下发病率相对罕见，病变可来源于脊髓、脊膜、马尾以及脊神经，其发病率占有中枢神经系统肿瘤的 3%，脊柱肿瘤的 4%。

椎管内最常见的肿瘤为脊膜瘤、神经鞘瘤、室管膜瘤，这三者占有椎管内原发肿瘤的 90%。最新的流行病学资料显示，每年进行 MRI 检查的人群中，这三类肿瘤的总发病率为 0.74-1.5/100,000，其中约三分之二的椎管内肿瘤为良性。

髓外硬膜下肿瘤约占所有椎管内肿瘤的 42-67%。其中，85%的病变位于硬膜内，另外约 15%的肿瘤除了硬膜内病变，还会向硬膜外浸润。最常见的三类肿瘤是脊膜瘤（25-46%），神经鞘瘤（33.9%）和终丝室管膜瘤（5.6-6.8%）。

其中，蛛网膜囊肿、肠源性囊肿、皮样囊肿、脊膜黑色素细胞瘤、海绵状血管瘤、血管外皮细胞瘤、转移瘤等也有罕见报道。

关于髓内肿瘤的详细内容，请查阅[《髓内肿瘤》](#)章节。

脊膜瘤

脊膜瘤通常是良性肿瘤，其大多具有生长缓慢，边界清楚的特点。发病率以 50 岁为界与年龄呈双峰曲线，75%的患者在 63 ± 16.6 岁发病，另外 25%的患者发病高峰是在 34.5 ± 10.9 岁（9-49 岁）。

相对于老年人，年轻的脊膜瘤患者伴发神经纤维瘤病 II 型等相关疾病的发生率高，往往提示预后不良。女性椎管内脊膜瘤的发病率明显高于男性，比例约为 3.5-5:1（女：男）。

脊膜瘤在胸椎的发病率为最高（64-82%），其次是颈椎（14-28%）和腰椎（0-8%）。年轻患者在颈椎尤其在颅颈交界区的发病率更高（39%）。

由于脊膜呈放射状分布的附着特点，脊膜瘤的基底常见于前外侧（25%），侧方（30%）或脊髓后外侧（25%）。少于 10%的患者肿瘤基底位于前方。文献中关于环形或者半环包绕脊髓的脊膜瘤也有罕见报道。

脊膜瘤最常见的症状是感觉缺失（80-87%），肌力减退（40-84%）以及行走不稳（68-83%）。近半数的患者会主诉背痛。大部分患者尤其是老年患者患病后仍可行走。

脊膜瘤手术一般预后良好。Harvey Cushing 认为成功的脊膜瘤手术是所

有手术中最令人满意的一种手术方式。由于脊膜瘤所侵犯的脊膜难以彻底根除，所以 Simpson 分级一般不常用于脊膜瘤。

神经鞘瘤

椎管内神经鞘瘤可分为雪旺氏细胞瘤、神经纤维瘤以及恶性周围神经鞘瘤（神经纤维肉瘤，MPNST）。椎管内神经鞘瘤呈散发，在整个椎管内均可发生。神经鞘瘤中某些类型如多发性神经纤维瘤病 II 型和神经鞘瘤病的发生可能与基因突变关系密切。神经纤维瘤多为散发，常见于 I 型神经纤维瘤病。椎管内神经鞘瘤男女发病率几乎一样相等（1.4:1，男：女），平均发病年龄为 47 岁（5-85 岁）。

神经鞘瘤是最常见的病理类型（92%），主要位于颈段（27.5-41%），其次是腰骶段（30-55%）和胸段（17.5-29%）。

完全生长于硬膜内的神经鞘瘤最常见于胸段和腰段，硬脊膜内-外沟通（哑铃型）肿瘤则主要见于颈段。神经纤维瘤常发生于颈椎，其发病率占神经鞘瘤的 7%。

椎管内神经鞘瘤主要症状为疼痛（放射痛 69%，局限性痛 68%），而且无论是否存在硬膜外浸润，其疼痛的表现类型均相似。感觉异常，肌力减退，行走不稳以及膀胱功能障碍等症状在神经鞘瘤中很少发生。

室管膜瘤（终丝和髓外）

室管膜瘤是一种罕见的生长缓慢的肿瘤，好发于脊髓圆锥、马尾以及终丝。在这些区域的髓外室管膜瘤多为粘液乳头型室管膜瘤（MPEs；WHO I级）。MPEs起源于室管膜内皮，发病平均年龄约为40岁。

室管膜瘤在颈段或胸段发生率与椎管内脊膜瘤相似，发病率很低，常起源于异位室管膜细胞，组织学分级多为WHO II级或III级。

髓外室管膜瘤90%的患者表现为腰背痛。肌力减退，感觉障碍以及膀胱功能障碍也是常见的临床表现。由于髓外室管膜瘤病程长且长期无临床症状，往往患者在就诊时肿瘤体积已经很大，平均侵犯3.8个脊柱节段。但即使这样，肿瘤在蛛网膜下腔播散的情况也较为罕见。对于体积巨大（大于4个节段）和复发肿瘤，在术前需要进行全椎管的影像学检查（译者按：进一步观察椎管其余部位的脊髓脊柱受病变影响程度以及避免漏诊椎管其余部位播散导致的肿瘤）。

诊断

大多数患者起始症状表现为不同特点的疼痛，其后随病程进展逐渐由根性痛演变为髓性症状。瘤内出血或腰穿可能会导致病情的急剧恶化。

评估

磁共振平扫及增强扫描是诊断这类肿瘤的首要影像学检查方法。但值得注意的是脊膜瘤，神经鞘瘤以及室管膜瘤在磁共振影像上表现很相似，都通常表现为 T1 相等信号，T2 相高信号，均匀强化。所以单纯依靠 MRI 有时很难鉴别。

尽管脊膜瘤典型的影像学表现是“脊膜尾征”，但这一特征并非恒定。在神经鞘瘤中经常可见椎间孔扩大，然而向硬膜外浸润扩展的脊膜瘤中也可见到这一特点。肿瘤的囊性变通常见于神经鞘瘤和室管膜瘤，很少见于脊膜瘤。

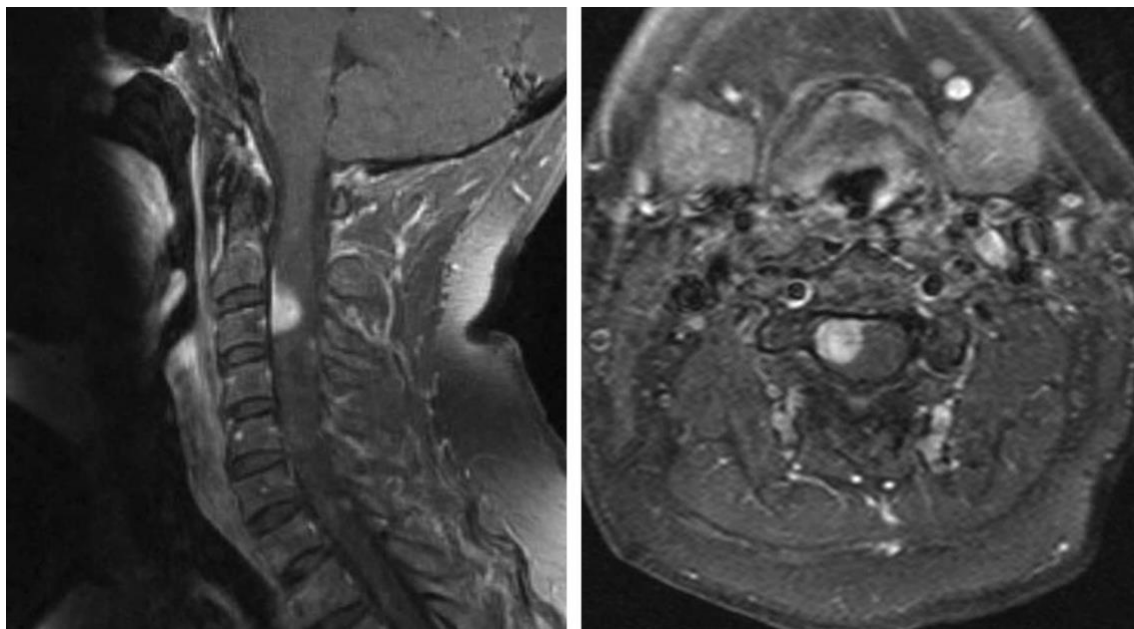


图 1：前外侧颈椎脊膜瘤的典型影像学表现：肿瘤呈均匀强化，基底位于硬脊膜并伴有脊膜尾征。

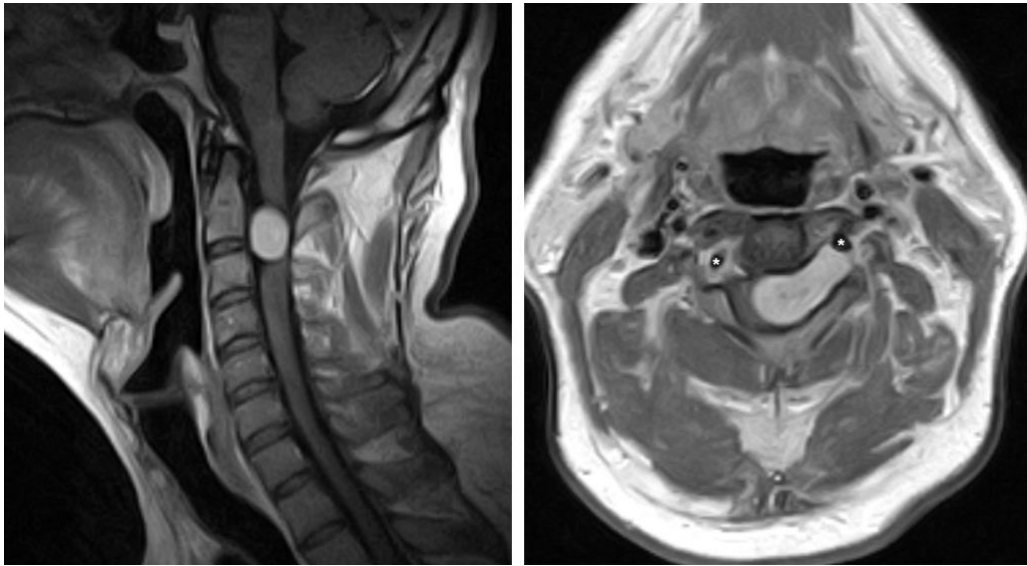


图 2：颈椎哑铃型神经鞘瘤典型影像学表现。注意左侧被向前推移的椎动脉（星号）以及同侧扩大的椎间孔。



图 3：MRI 显示粘液乳头型室管膜瘤，瘤体呈不均匀强化，包含实性和囊性两部分。

在诊断这类疾病尤其对于合并脊柱闭合不全以及多发性神经纤维瘤等脊柱畸形的患者时也会用到 CT。另外，CT 也可用于评估肿瘤的钙化情况。脊柱 X-线平片对于诊断髓外硬膜下肿瘤本身没有作用，但是对于观察椎弓根变细或者椎间孔扩大有重要诊断价值。

手术指征

肿瘤出现症状是手术的基本适应症。目前对于无症状肿瘤的患者是否进行预防性手术仍有争议。在如此情形下，手术切除取决于患者年龄、临床状态，合并症以及患者本身意愿。

由于脊膜瘤和神经鞘瘤生物特性为缓慢生长，一般不伴有临床症状，所以对于无症状的患者尤其是老年患者通常只进行影像学随访，暂不手术。尤其对于 II 型多发性神经纤维瘤和神经鞘瘤病的患者更应如此。此类患者通常存在多发肿块。有症状患者需要手术治疗，无症状患者需每年进行影像学随访即可。

马尾中线处无症状肿瘤是一个例外，尤其是怀疑粘液乳头型室管膜瘤的情况下，由于其可在脑脊液中播散，早期手术很有必要。

对于小的肿瘤残余以及复发的肿瘤可采用放射治疗。高级别的脊膜瘤、多发病变以及无法耐受手术的患者也是放射治疗的适应症。

术前检查

术前 MRI 应该包括 T1，T2 相，增强以及 3D-CiSS(3D-稳态干扰序列)，或者 FIESTA(稳态快速成像序列)，且影像学检查应至少包括两个平面。

在颈椎的哑铃型肿瘤中，很少采用 CT 血管造影评估椎间孔内的肿瘤与

椎动脉的关系，数字血管造影也更是没有必要。只有一种情况例外，对于需要明确生长在胸椎侧方的肿瘤部位与 Adamciewicz 动脉关系（译者按：较粗大前根动脉，通常位于 T8-L3）时，则需采用血管造影。

在进行影像学检查之后，医生还要根据临床症状和功能状态对患者进行分类。主要用于椎管内髓外硬膜下病变的评分系统包括 Nurick 评分和 Klekamp - Samii 评分系统，这些临床评分量表可以用来预测患者预后。

Nurick 评分	
分级	描述
0	根性症状或体征，但无髓性症状
1	有髓性症状，但无行走困难
2	轻微行走受限，但不影响全职工作
3	步行受限，无法全职工作或家务，但步行无需他人辅助
4	步行需他人帮助或需支具
5	轮椅或卧床

Klekamp-Samii 评分系统

分级	感觉障碍，疼痛，感觉迟钝	运动无力	步态共济失调	括约肌
0	感觉消失	瘫痪	瘫痪	留置导尿
1	严重感觉障碍	肌束收缩,但不能产生动作	辅助下可站立	经常导尿
2	中度感觉障碍	可水平移动,但不能对抗重力	辅助下可行走数步	很少失禁
3	轻度感觉障碍	可抗重力移动,但不抗阻力	辅助下行走	残余尿,但无需导尿
4	轻微感觉障碍	可对抗阻力移动	行走不稳	轻度功能障碍,无需导尿
5	无症状	肌力正常	正常	正常

椎管内髓外肿瘤的切除

暴露术野

在血运丰富的肿瘤切除过程中建议使用动脉导管栓塞。术中为预防灌注损伤及视力损害（前部缺血性视神经病变及眶筋膜综合征）应避免血压过高。在术前气管插管期间即可预防性应用抗生素及地塞米松。

术中常规应用电生理监测主要的感觉及运动功能。所监测的参数包括 MEP（运动诱发电位）、SEP（感觉诱发电位）、静息肌电图及神经根刺激肌电图。这些监测不仅在术中应用，在术前摆放体位时尤其是对于合并颈椎管狭窄的患者即开始应用。

将患者放置为屈膝俯卧位时，胸部要用胸垫垫高，身体骨性凸起要采用护垫保护。处理颈段肿瘤时也可采用半坐位，但作者并不推荐。

对于胸腰部位的肿瘤，可将患者头部置于马蹄形头托之上。对于颈段肿瘤，需用头架固定头部，颈部屈曲至颈部距胸壁两横指处，这种固定方式可以增加颈椎棘突间的间隙。

对于大多数椎管内髓外肿瘤，后正中入路足可安全地暴露术野范围。作者更倾向于在避免损伤侧方关节囊的情况下，尽量扩大椎板咬除范围。黄韧带椎板间的黄韧带要处理完全，可采用浸泡过凝血酶的明胶海绵对硬膜外

出血进行压迫止血。

对于椎管侧方、侧前方以及前方的肿瘤，在手术中则需要不同程度地切除脊柱侧方小关节甚至部分椎弓根来获得操作空间，这样可避免在肿瘤切除过程中过度牵拉脊髓。由于后方入路在逐步瘤内减压后能够为完整剥离肿瘤包膜提供足够的操作空间，所以前方入路在椎管内肿瘤切除中很少应用，即使完全位于腹侧（前方）的肿瘤一般也很少需要从前方切除 2-3 节段椎体来切除肿瘤，因为这样做创伤太大。

采用双关节咬骨钳咬除棘突，高速磨钻来处理椎板，椎管的侧方咬除范围一直到侧方棘突椎板结合部（关节突内侧）。Kerrison 直角咬骨钳的踏脚要足够薄以避免在椎板咬除过程中对脊髓造成压迫损伤。**一定程度的关节突及部分椎弓根切除在暴露前方和前侧方的肿瘤中很有必要。**

对于椎管内尤其是颈椎管内较大的占位病变来说，由于术中需要暴露多个节段，作者更倾向于进行整块的椎板切除。在椎板切除过程中应避免将咬骨钳伸入椎管内以防止造成脊髓压迫损伤。在双侧棘突椎板交界处使用高速磨钻（3-mm 切割钻）磨开两条骨槽，切断头尾端相连的棘间韧带并用 Kocher 钳提起头尾端的棘突，最后用 Kerrison 咬骨钳咬断头尾端的黄韧带，即可将椎板整块提起。

只要椎管内有足够空间，脊髓张力不高，在保证铣刀切割椎板时的震

动不会对脊髓造成损伤情况下，也可以采用铣刀进行椎板切开。在预定的切开范围头尾端各磨一个骨孔，暴露硬脊膜后用铣刀铣开双侧椎管内的棘突椎板连接处完成椎板切开术。此后，操作步骤与前述一致。

在标准的椎板切除术后，通过进一步咬除椎板关节突连接处的骨头进一步向侧方暴露硬膜。彻底的硬膜外止血有助于为硬膜打开后的显微外科操作提供清晰干净的视野。

在打开硬膜前要充分暴露手术切除肿瘤所需要的范围，术中超声有助于肿瘤的精确定位。

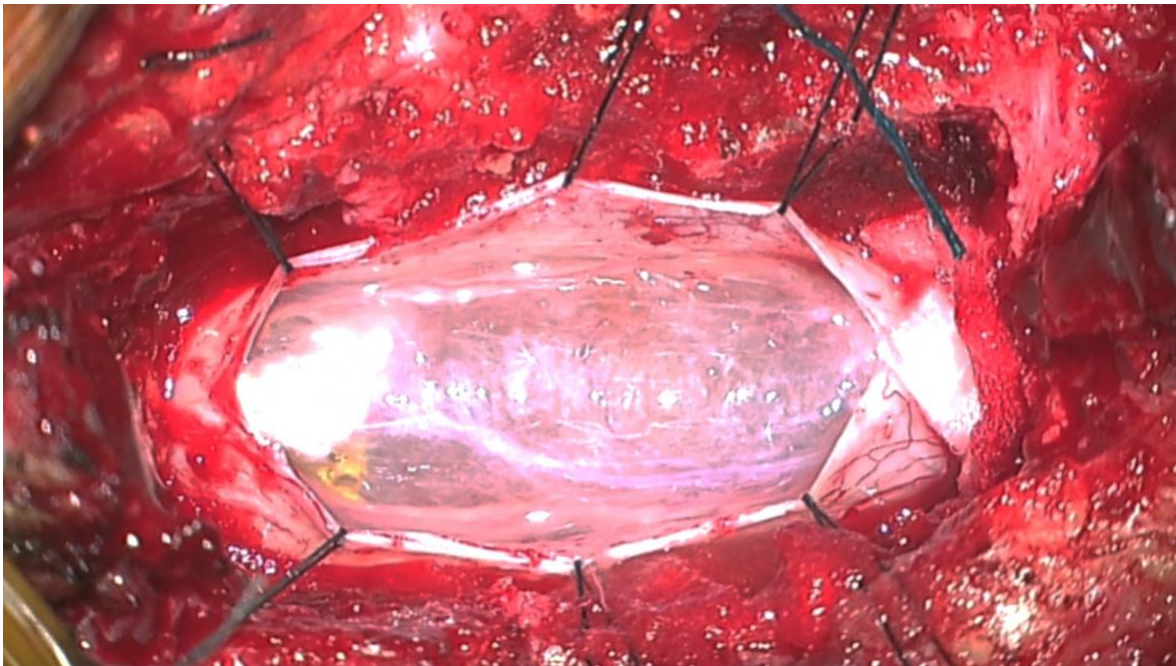


图 4：硬膜在中线处切开：硬膜切开过程中尽量保持蛛网膜完整性，采用缝线向两侧牵拉硬膜，这样有助于暴露视野，同时硬膜张力增高也可减少硬膜外静脉丛出血。

椎管后方和侧方肿瘤的手术策略

一般采用后正中入路切除椎管后侧和后外侧的肿瘤。对于侧方的肿瘤，部分的关节突切除甚至椎弓根切除可以增加暴露以避免在术中过度牵拉脊髓。

为了尽量减少手术操作中过度牵拉脊髓的风险，作者建议可通过先行瘤内减压和尽早切除囊性部分的方法来获得足够的操作空间。

在切除肿瘤过程中作者会采用显微技术进行操作，直接对未行瘤内减压的肿瘤进行牵拉会为了操作而过度牵拉，从而将作用力传递到脊髓上，使脊髓受损风险增高。

椎管后方和侧方的脊膜瘤可以通过超声刀、垂体瘤钳以及显微剪刀进行瘤内减压。如果有足够操作空间，最好先行处理肿瘤基底的血供，然后再进行内部的减压，采用显微外科技术将肿瘤的包膜自脊髓上安全剥离下来。完全切除被侵犯的硬脊膜是不安全的，会提高并发症的发生率。）（译者按：可采用电凝法处理硬膜或剥离硬脊膜内层）

椎管前方和前侧方肿瘤手术策略

椎管前方和前侧方的肿瘤切除更需要技巧。在通过后外侧手术入路切除肿瘤时，切除肿瘤前可能需要对脊髓进行适度移位（译者按：脊髓移位必

须在电生理监测下完成，且角度不可过大），这样能够为安全切除肿瘤提供更大的操作空间。

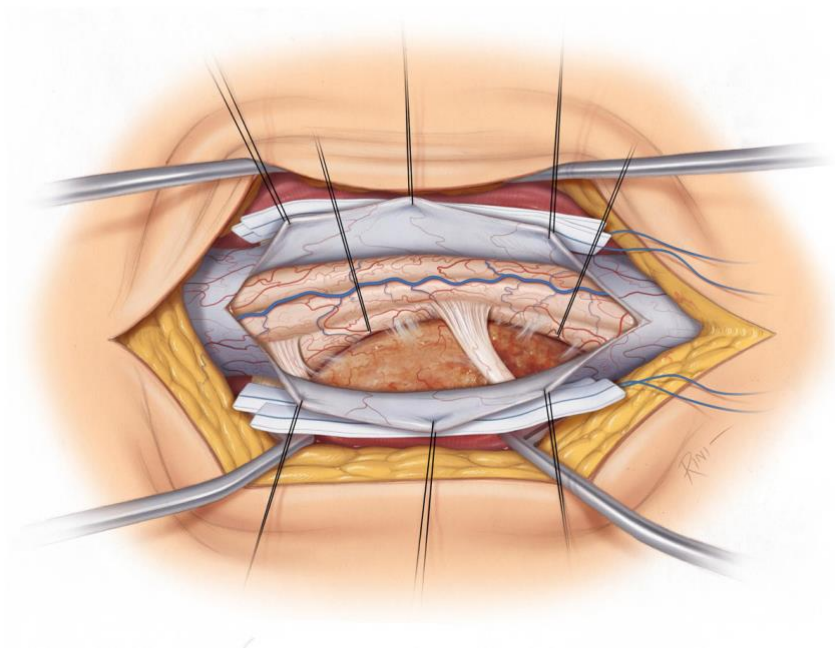
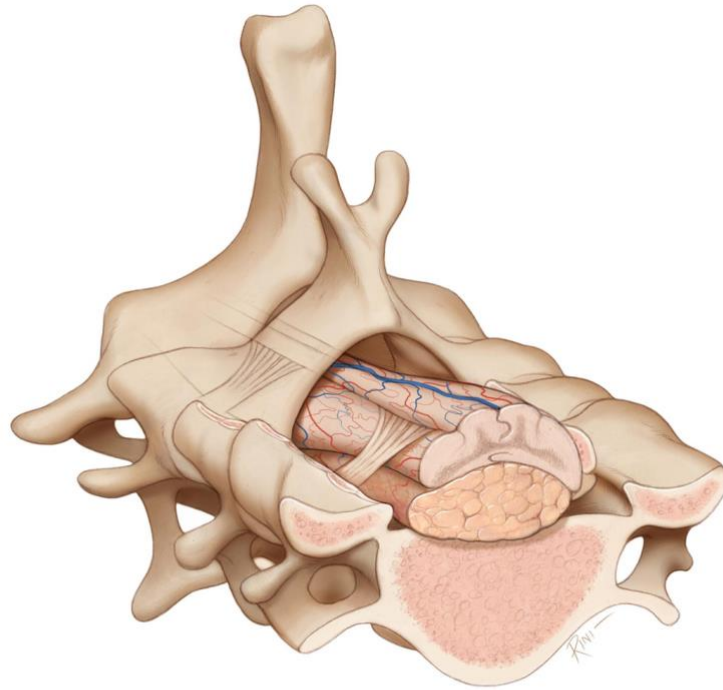


图 5：在某些椎管内尤其是颈椎管内肿瘤的病例中，可通过切除部分关节突、椎弓根来增加后方的暴露。对于钙化严重的肿瘤可先从后外侧入路进行切除，如果切除肿瘤过程中

需要过度牵拉脊髓以获得视野和操作空间，建议二期从前方入路切除剩余肿瘤。过度的关节突切除需要固定以维持脊柱稳定性。上方第一幅图表明扩大切除右侧椎板脊关节突的骨质后可以获得手术视野以避免脊髓牵拉。上方第二幅图显示缝线牵拉齿状韧带来适度移动脊髓以暴露肿瘤。

采用后方扩大入路切除部分关节突可获得一定的视野以处理大部分椎管前方的肿瘤。在硬脊膜后方中线处切开硬膜，用缝线将硬膜向两侧牵拉以增加暴露。用缝线（6-0 prolene）牵拉齿状韧带从而适度旋转及牵拉脊髓可进一步增加视野暴露范围。

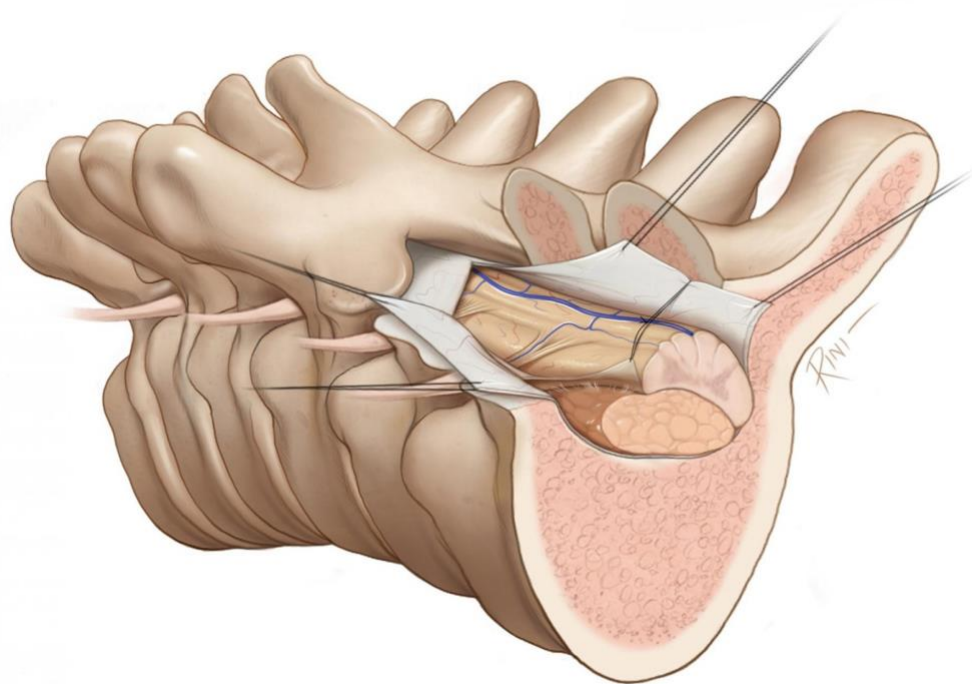


图 6：在脊柱胸段，通过部分的椎弓根切除和齿状韧带的牵拉能提供足够的手术操作空间从而切除胸段椎管前方中线部位的脊膜瘤。

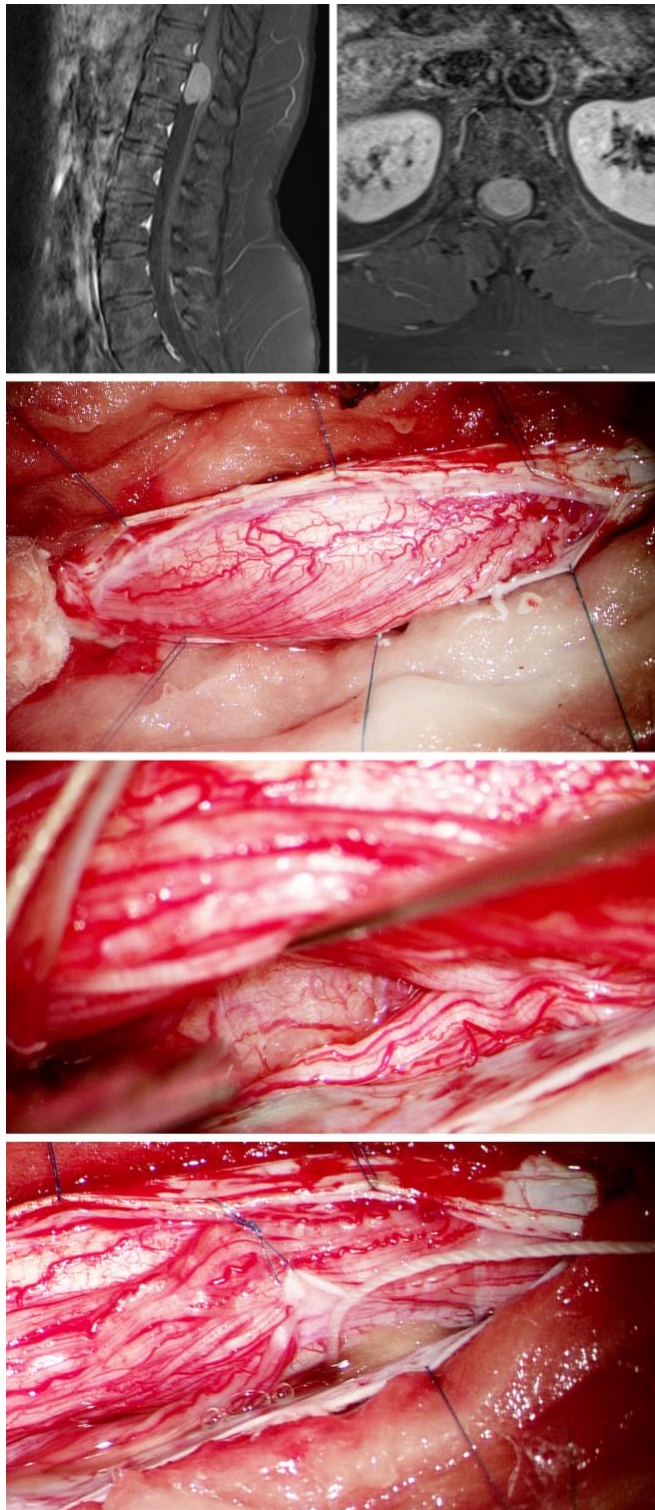


图 7：尽管已经切除部分椎弓根，但前方脊膜瘤体的大部分仍然被脊髓及神经所覆盖（前两幅）。牵开神经根后才使得肿瘤能够进一步暴露（第三幅）。如术中有必要，可以在电生理监测下，通过牵拉齿状韧带或蛛网膜来移动脊髓以增加视野暴露（第四幅）。

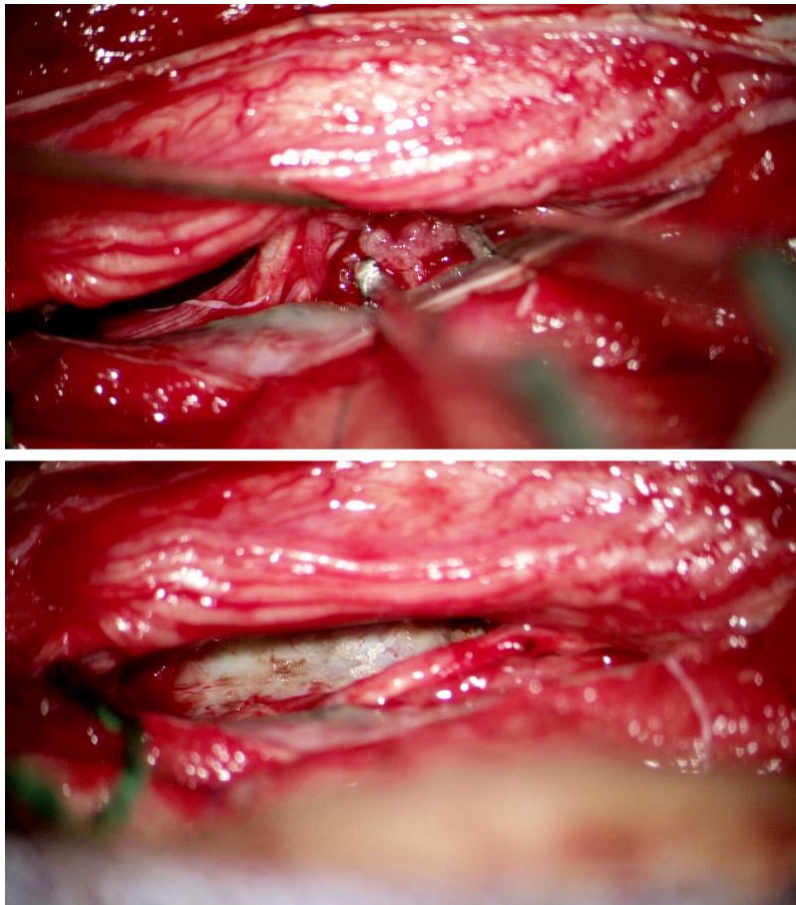


图 8：瘤内减压使移动瘤体成为可能（第一幅），在术中轻柔地动力牵拉脊髓以获得术区视野暴露。位于椎管前方的脊膜瘤只有在处理基底后才能够完全移动，在完全切除肿瘤后对脊膜进行广泛电凝（第二幅）。

哑铃型肿瘤的手术方式

哑铃型肿瘤跨越椎间孔向硬膜外浸润。需要咬除足够的骨质以暴露椎间孔外的占位。后方扩大入路可以处理椎管硬膜内、椎间孔内和脊柱旁 3cm 以内的占位。

硬膜的切开应该能够满足包括硬膜内、椎间孔内和椎间孔外部分的肿瘤的暴露。

术中应仔细解剖分离蛛网膜带从而暴露肿瘤侵犯的神经根，对于难以处理的神经根应在电生理监测下确认无功能后予以切断。

然而在手术中更为常见的是在开始暴露肿瘤时无法看到被侵犯的神经。在不断地进行瘤内减压直至包膜后传入和传出神经才逐渐显露出来。

术者应对从肿瘤包膜上剥离神经根保持谨慎的态度。一方面，尽管传入神经的纤维似乎很难自肿瘤包膜完整分离，但耐心细致的显微解剖最终证明需要牺牲的神经只占很少一部分。另一方面，如果电生理检测表明神经纤维已经丧失功能，术者也没必要坚持完整剥离神经，造成手术时间无意义地延长。

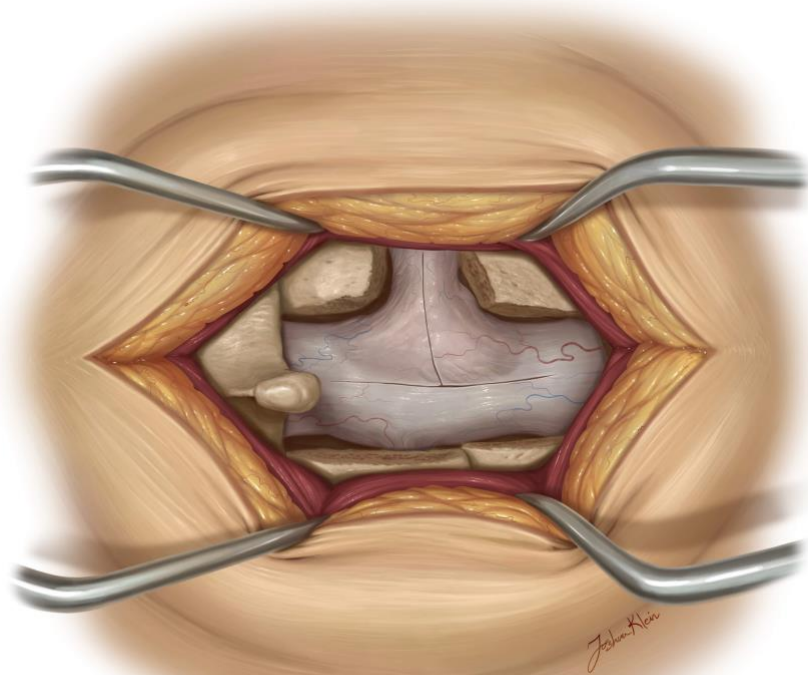


图 9：通过咬骨钳或金刚钻充分暴露椎管后方术区，直至被侧方肿瘤侵犯的椎间孔区域。可采用“T”型切开硬膜以暴露肿瘤硬膜外的部分。沿着神经根的“J”型硬膜切开也是一个不错的选择。

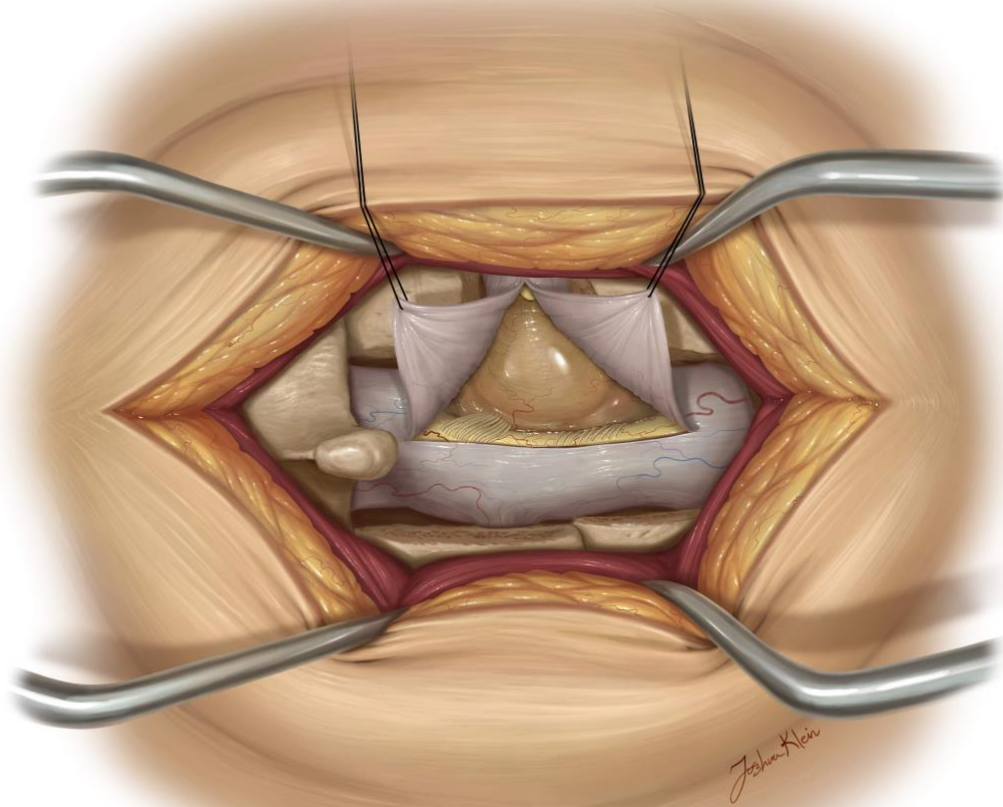


图 10. 在手术过程中，一般先处理肿瘤硬膜内的部分，然后处理硬膜外部分。受到压迫的运动及感觉神经一般从远端无法区分。近端神经根刺激后如可引起肌反应，则应保留神经。在处理颈部肿瘤侧方硬膜外部分尤其是最外侧时要格外小心，因为占位与椎动脉有可能关系密切。

对于肿瘤侧方硬膜外部分体积巨大时，可能需要二期前外侧入路进行根治手术。

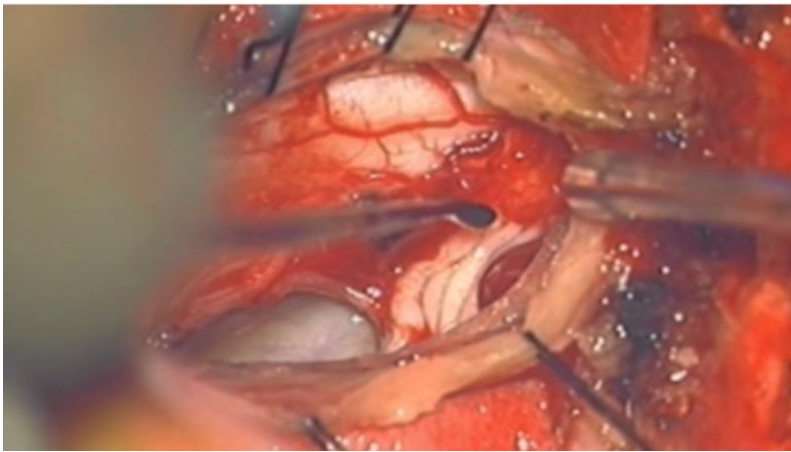
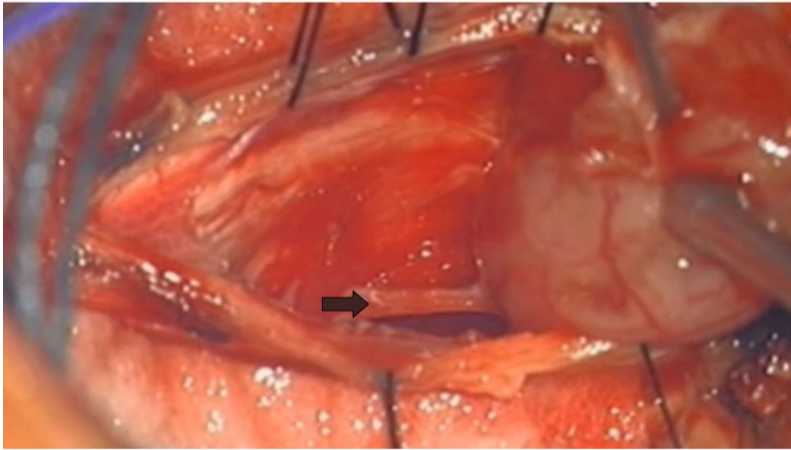
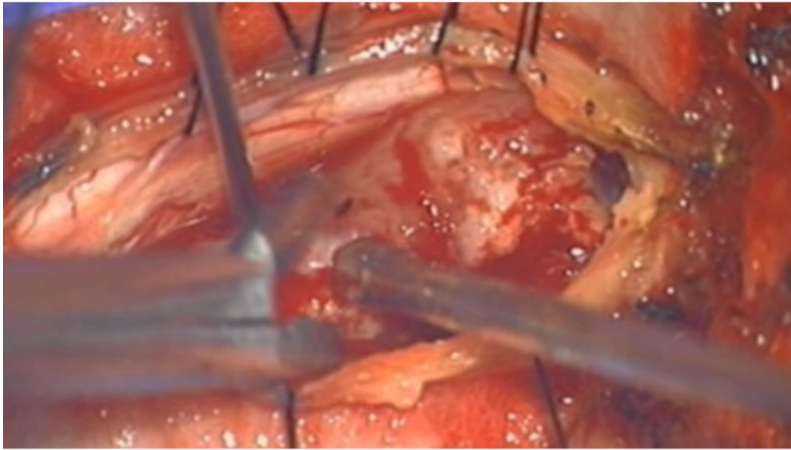
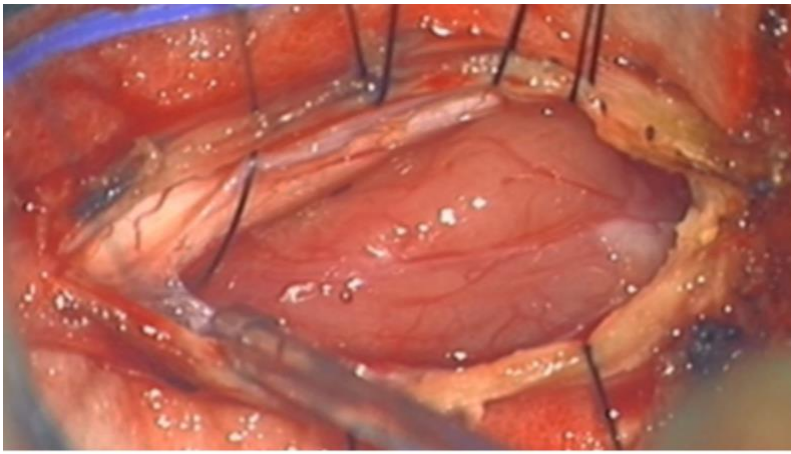


图 11. 由于椎管内神经鞘瘤多起源于感觉神经根，所以肿瘤一般位于椎管侧方。在手术过程中，先行瘤内减压，暴露出受肿瘤侵犯的神经后行神经电刺激（黑色箭头）。若未见神经反应，则可予以牺牲，但如有肌反应，则应在保留神经根的情况下尽量全切肿瘤。对于有肿瘤残余的患者，尤其是多发神经纤维瘤病的患者，可在术后行保守治疗。

在某些肿瘤切除术后，尤其是在去除部分椎体、椎弓根和关节突的病例中，部分患者脊柱会失稳。在这些失稳的病例中，需要进行脊柱固定。

马尾区域肿瘤的手术方法

对于马尾区域的髓外硬膜下肿瘤，由于肿瘤跟神经根往往粘连紧密，甚至部分肿瘤被神经根包绕其中，手术难度很大。

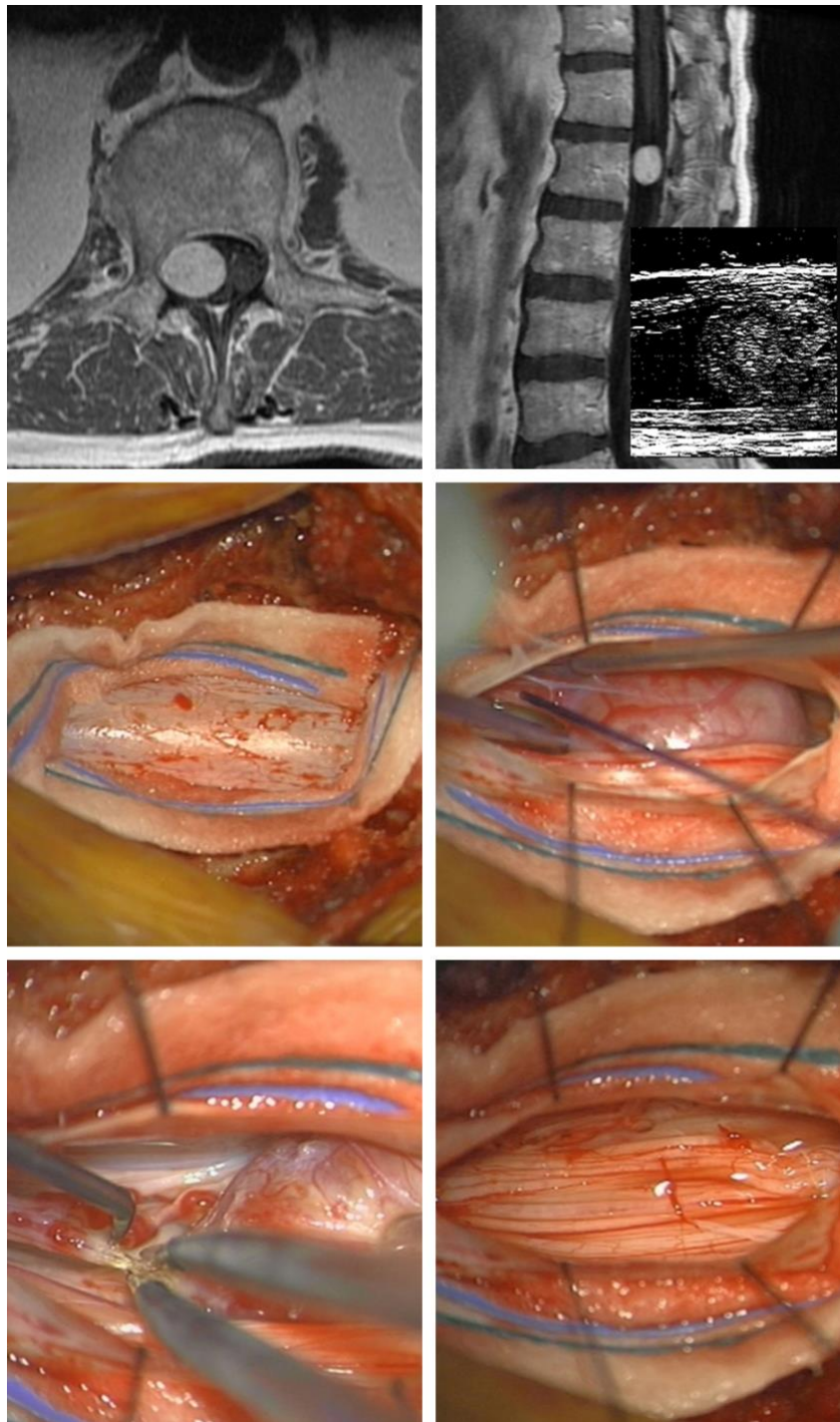


图 12：对于这例 L1 的神经鞘瘤手术遵循上述同样的理念。第一排图片显示的是术前 MRI（术中的超声图也被显示在插图中）。椎板切除和中线处硬膜切开暴露出与 L1 神经根密切相关的神经鞘瘤（第二排图片）。由于神经电刺激显示受累神经根无功能，因而直接切除神经根，最后全切肿瘤（第三排）。

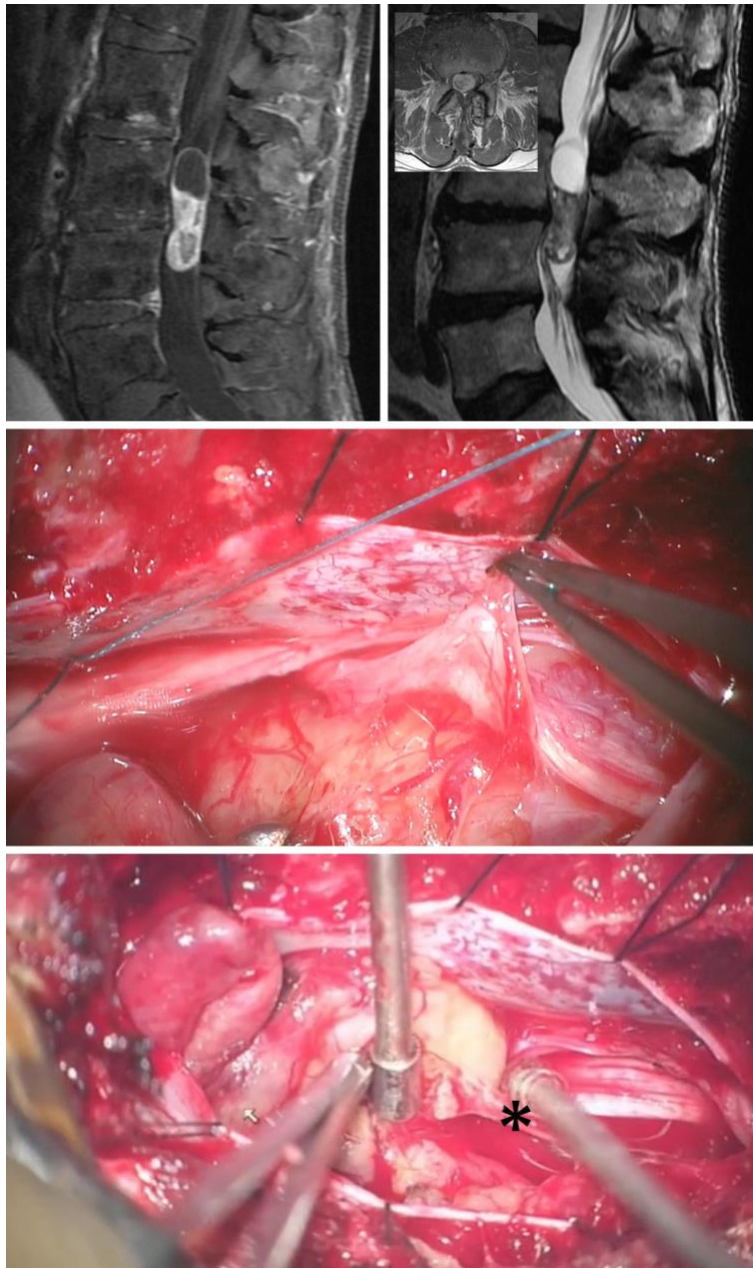


图 13：切除马尾区域室管膜瘤（第一排图片）的手术策略不同于神经鞘瘤。术中先将神经根从肿瘤包膜上分离下来（上图）以暴露一定的包膜区域从而可进行瘤内减压。对于中等体积大小以下的肿瘤要尽量完整切除以预防脑脊液播散。手术区域应该垫入棉片以防止肿瘤种植。辨认出肿瘤两极的终丝（星号）后将其横断（第三排图）。一部分马尾神经根有可能被肿瘤包裹其中。包裹其中的神经对电刺激的应答与否决定肿瘤是否可以彻底切除。

闭合切口

硬脊膜要水密缝合。在脊膜有缺损的情况下要采用硬膜成形来进行修补。在哑铃形的肿瘤切除中由于肿瘤性状原因无法达到水密缝合，此时可以用脂肪来填补缺损。

扩大椎板切除术可导致术后的脊柱畸形。因此，患椎管内巨大髓外肿瘤行手术的患儿可以从椎板成形术中受益（译者按：如果由于椎管内肿瘤巨大，需要切除多个节段的椎板甚至要切除关节突或椎弓根，导致患者脊柱不稳，此时需要行脊柱固定），从而降低脊柱畸形的风险。

术后治疗

术后可在普通病区对患者进行常规的神经系统评估、疼痛评估及血压控制。某些病例需要行术后磁共振扫描。术后应逐渐减少激素的应用，应采取包括早期活动等措施防治深静脉血栓的形成。

术后患者要进行长期随访，尤其是对那些多节段手术的患者，以观察是否存在迟发性脊柱畸形发生。

点睛之笔

- 椎管内髓外硬膜下肿瘤中最常见的病理学类型是脊膜瘤，神经鞘瘤和终丝室管膜瘤。
- 典型的临床表现最初主要为疼痛，其后逐渐进展为局限性神经根痛，最后出现为脊髓功能障碍。
- 不管椎管内髓外硬膜下肿瘤位于椎管后方，前方还是侧方，绝大多数都可以通过后正中入路或是后外侧入路切除的。

(编译：窦宁宁；审校：徐涛)

Contributor: Marcus André Acioly, MD, PhD

DOI: <https://doi.org/10.18791/nsatlas.v9.ch02>

中文版链接： <http://www.medtion.com/atlas/2176.jsp>

参考文献

Benzel EC: Neural element injury, in: Biomechanics of Spine Stabilization. Rolling Meadows: AANS Publications, 2001, pp94–95.

Cohen-Gadol AA, Spencer DD, Krauss WE. The development of techniques for resection of spinal cord tumors by Harvey W. Cushing.

J Neurosurg Spine. 2005;2:92-97.

Cohen-Gadol AA, Zikel OM, Koch CA, Scheithauer BW, Krauss WE. Spinal meningiomas in patients younger than 50 years of age: a 21-year experience. J Neurosurg. 2003;98(3 Suppl):258-263.

Feldman WB, Clark AJ, Safaee M, Ames CP, Parsa AT. Tumor control after surgery for spinal myxopapillary ependymomas: distinct outcomes in adults versus children: a systematic review. J Neurosurg Spine. 2013;19:471-476.

Halvorsen CM, Rønning P, Hald J, Johannesen TB, Kolstad F, Langmoen IA, Lied B, Skaar Holme S, Helseth E. The longterm outcome after resection of intraspinal nerve sheath tumors: report of 131 consecutive cases. Neurosurgery. 2015;77:585-593.

Kinsman MJ, Callahan JD, Hattab EM, Cohen-Gadol AA. Extramedullary spinal ependymoma: a diagnostic challenge and review of the literature. Clin Neurol Neurosurg. 2011;113:661-664.

Klekamp J. Spinal ependymomas. Part 2: Ependymomas of the filum terminale. Neurosurg Focus. 2015;39:E7.

Klekamp J, Samii M. Surgery of Spinal Tumors. 1st Ed. Berlin

Heridelberg, Springer, 2007.

McCormick P. Intradural Extramedullary Tumors (Chapter 187), In Quinones-Hinojosa A (ed): Schmidek & Sweet Operative Neurosurgical Techniques, Vol 2, 6th Ed, Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012, 2127-2133.

Sandalcioglu IE, Hunold A, Müller O, Bassiouni H, Stolke D, Asgari S. Spinal meningiomas: critical review of 131 surgically treated patients. Eur Spine J. 2008;17:1035-1041.

Weber C, Gulati S, Jakola AS, Habiba S, Nygaard ØP, Johannesen TB, Solheim O. Incidence rates and surgery of primary intraspinal tumors in the era of modern neuroimaging: a national population-based study. Spine (Phila Pa 1976). 2014;39:E967-973.