

## Магнитно-резонансная томография в дифференциальной диагностике истинного приращения плаценты: клинический случай

Е.В. Тарачкова<sup>1</sup>, Л.А. Мещерякова<sup>2</sup>, М.А. Шориков<sup>1</sup>, А.Ф. Масленников<sup>2</sup>, В.О. Панов<sup>1</sup>, В.В. Кузнецов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последиplomного образования» Минздрава России;  
Россия, 123995, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»  
Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

**Контакты:** Елена Владимировна Тарачкова [doctorkid@yandex.ru](mailto:doctorkid@yandex.ru)

Истинное приращение плаценты — это прорастание ворсинок хориона до миометрия с возможным проникновением в толщу миометрия и за его пределы, в том числе и сквозь серозную оболочку. Основными методами диагностики в настоящее время считаются ультрасонографический метод, лабораторная диагностика (повышение хориогонадотропина человека и плацентарного лактогена), клинические данные (боли и наличие выделений из половых путей). Магнитно-резонансная диагностика считается вспомогательным методом. В настоящей статье рассмотрены на клиническом примере возможности магнитно-резонансной томографии для диагностики этой патологии и для выбора правильной тактики лечения. Проведено сравнение со сходными на диагностическом этапе (в том числе и по магнитно-резонансной картине) патологиями — трофобластической опухолью и миомой с распадом. Изучаемая патология является достаточно редкой, и ее подробное рассмотрение, выявление возможностей различных методов и сравнение с внешне сходными случаями важны для развития возможностей диагностики.

**Ключевые слова:** магнитно-резонансная томография, истинное приращение плаценты, *placenta accreta*, трофобластические опухоли, дифференциальный диагноз, миома с распадом, экстирпация матки, клиническая лабораторная диагностика, хориогонадотропин человека, плацентарный лактоген

DOI: 10.17650/1994-4098-2016-12-1-98-104

### Magnetic resonance imaging in the differential diagnosis of true *placenta accreta*: a clinical case

E.V. Tarachkova<sup>1</sup>, L.A. Meshcheryakova<sup>2</sup>, M.A. Shorikov<sup>1</sup>, A.F. Maslennikov<sup>2</sup>, V.O. Panov<sup>1</sup>, V.V. Kuznetsov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia; 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia;

<sup>2</sup>Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

True *placenta accreta* is the attachment of chorionic villi to the myometrium, possibly penetrating into the thickness of the myometrium and its outside, including through the serous tunic. The main current diagnostic techniques are considered to be ultrasonography, laboratory diagnosis (elevated human chorionic gonadotropin and placental lactogen levels), and clinical data (pain and vaginal discharge). Magnetic resonance imaging is deemed to be an adjuvant technique. By using a clinical example, this paper considers the capabilities of magnetic resonance imaging to diagnose this abnormality and to choose a right treatment policy. The abnormality is compared with the conditions (trophoblastic tumor and myoma with lysis) that are similar in their diagnosis and magnetic resonance pattern). The disorder in question is rather rare and its detailed consideration, determination of the capabilities of various techniques, and comparison with externally similar cases are important for the development of diagnostic opportunities.

**Key words:** magnetic resonance imaging, true *placenta accrete*, trophoblastic tumors, differential diagnosis, myoma with lysis, uterine extirpation, clinical laboratory diagnosis, human chorionic gonadotropin, placental lactogen

#### Введение

Истинное приращение плаценты — это прорастание ворсинок хориона до миометрия с возможным проникновением в толщу миометрия и за его пределы, в том числе и сквозь серозную оболочку. По глубине врастания ворсин в стенку матки эта патология классифицируется следующим образом:

1) *placenta accreta* — при распространении за пределы эндометрия до границы миометрия с прорастанием базальной мембраны; иногда отдельно выделяют также *placenta adhaerens* в отсутствие прорастания базальной мембраны;

2) *placenta increta* — прорастание ворсинок хориона в толщу миометрия без выхода за его пределы;

3) *placenta percreta* — вращание в серозную оболочку, в том числе при распространении на параметрий [1, 2].

Точный патогенез приращения плаценты неизвестен. Основные теории — это неправильное развитие децидуальной оболочки, избыточный рост трофобласта или сочетание этих факторов. При этом неправильное развитие оболочек, ремоделирование материнских сосудов или их комбинация часто являются следствием предшествующих вмешательств. При нормальной беременности плацента формируется в зоне имплантации за счет соединения ворсин хориона и децидуальной оболочки. В отсутствие полноценно сформированной децидуальной оболочки возможна абнормальная имплантация.

Часто, особенно в иностранной литературе, *placenta accreta* используется как общее название для патологий прикрепления плаценты [1]. При ложном приращении между плацентой и мышечной стенкой матки имеется очень нестойкая ткань или только прослойка фибрина.

Иммунофенотип трофобласта при приращении идентичен тому, что выявляется в отсутствие патологии. Это позволяет предположить, что чрезмерно активный рост трофобласта может и не играть большой роли. Ряд исследователей показали, что вращание крупных сосудов в глубокие отделы миометрия и вблизи серозной оболочки определяется скорее наличием доступа, чем чрезмерным ростом. Они предполагают, что *placenta increta* и *placenta percreta* могут возникать вследствие зияния рубца, что дает доступ трофобласту к крупным сосудам дистальной части миометрия. В исследованиях *in vitro* выявлено, что индуцированное повреждение децидуальной оболочки, моделирующее процесс, происходящий *in vivo*, положительно влияет на вероятность инвазии трофобласта. При восстановлении же краев поврежденной зоны *in vitro* наблюдалось прекращение инвазии [3, 4].

Обычно приращение плаценты обнаруживается после гистерэктомии, при этом видны зона тесного контакта ворсин хориона с миометрием и отсутствие децидуальной оболочки. Эта находка может быть локальной, т. е. вокруг зоны приращения сохраняется нормальное взаимоотношение плаценты и хориона.

Приращение плаценты возникает примерно у 1 из 7000 беременных, хотя в литературе встречается разброс от 1:540 до 1:70 000. *Placenta accreta* — наиболее частый вариант плацентарного вращания и встречается в 76 % случаев, *placenta increta* — в 16 %, *placenta percreta* — в 6 %. Главные факторы риска — это предлежание плаценты, поздний возраст беременной, предшествующие кесаревы сечения [1, 5, 6].

Приращение плаценты считается тяжелым осложнением беременности, которое может быть ассоци-

ировано с кровотечением до или после родов. Тяжелые состояния возникают у 60 % при смертности в 7 % среди женщин с приращением плаценты. Кроме того, приращение плаценты может привести к осложнениям беременности и выкидышам. Таким образом, это состояние является частым показанием к гистерэктомии — именно ее большинство авторов называют методом выбора [6, 7].

Характерными для приращения плаценты результатами лабораторных исследований являются повышенные уровни  $\alpha$ -фетопротеина и хориогонадотропина человека (ХГЧ). К сожалению, часто такой результат неспецифичен и не позволяет исключить трофобластическую опухоль (ТО), хотя и исключает диагноз «нераспределенные продукты зачатия», для которого характерно снижение ХГЧ [8].

На изображениях, полученных методом магнитно-резонансной томографии (МРТ), истинное приращение плаценты характеризуется:

- однородной интенсивностью объемного образования в полости матки, иногда близкой прилежащему миометрию, на T1-взвешенных изображениях (T1-ВИ);
- гетерогенностью или гипоинтенсивностью объемного образования в полости матки на T2-взвешенных изображениях (T2-ВИ) по сравнению с прилежащим миометрием;
- нарушением переходно-соединительной зоны и истончением миометрия, что лучше всего определяется также на T2-ВИ;
- наличием васкуляризации в виде подходящих питающих сосудов и интенсивного накопления контрастного препарата на отдельных участках [9, 10].

По последним данным, гетерогенность является весьма характерным признаком, особенно при наличии темных полос и участков резкого снижения сигнала на T2-ВИ.

Ранее ультразвуковое исследование (УЗИ) считалось основным методом диагностики данной патологии, однако в последние годы отмечена высокая роль МРТ в уточнении диагноза, а также ее потенциальная способность заменить УЗИ [1, 2, 9, 10].

#### Клинический случай

**Пациентка У., 34 года, поступила в гинекологическое отделение РОНЦ им. Н.Н. Блохина с жалобами на обильные слизистые выделения из половых путей, тянущие боли внизу живота. Менструальный цикл до последней беременности — без особенностей. В анамнезе 6 беременностей:**

- 2001 г. — срочные роды, без особенностей;
- 2003 г. — самопроизвольный аборт на сроке 7 нед;
- с 2004 по 2013 г. — 2 беременности, срочные роды, без особенностей;
- 2014 г. — срочные роды, 21.10.2014 — раздельное диагностическое выскабливание, вакуум-аспирация

по поводу эндометрита (?): остатки децидуальных оболочек, гематометра, температура тела до 38,2 °С;

• 2015 г. — беременность закончилась самопроизвольным абортom на сроке 18 нед 21.08.2015, третий период родов осложнился кровотечением и задержкой отделения плаценты, выполнено выскабливание полости матки. 27.08.2015, на 6-е сутки после родов, по данным УЗИ определялось наличие децидуальных оболочек в полости матки, подъем температуры до 38 °С; было произведено повторное раздельное диагностическое выскабливание. 29.08.2015 выписана под наблюдение акушера-гинеколога. С момента выписки отмечала постоянные мажущие выделения из половых путей. По месту жительства выполнено УЗИ полости матки с заключением: «остатки децидуальных оболочек?», «ТО матки?». Направлена на консультацию в РОНЦ для дообследования и определения дальнейшей тактики лечения.

Результаты лабораторной диагностики:  $\beta$ -ХГЧ — 95 мМЕ/л (норма — < 5 мМЕ/мл); плацентарный лактоген (ПЛ) — 35 мг/л (норма — < 0,04 мг/л).

Данные УЗИ органов малого таза от 13.10.2015: тело матки увеличено, размером до 12,0 × 8,5 × 12,0 см, в правых отделах матки определяется солидный узел размером 9,8 × 8,6 см с четкими контурами, который деформирует полость матки, контуры полости матки на всем протяжении дифференцировать не удается. Характер васкуляризации узла скорее свойственен для миоматозного узла, чем для ТО, хотя исключить последнюю не представляется возможным. Повторное УЗИ от 30.10.2015 — без существенной динамики.

МРТ органов малого таза: матка находится в положении *anteflexio anteversio*. Размеры матки: длина тела (продольный размер) — до 10,2 см, ширина (поперечный размер) — до 8,6 см, толщина (передне-задний размер) — до 9,0 см. Переходно-соединительная зона и функциональный слой эндометрия не дифференцируются. Полость матки достоверно не прослеживается. Миометрий неоднородной структуры с признаками отека. Зональная структура тела матки нарушена. В передней стенке тела матки ближе к правому трубному углу определяется объемное образование округлой формы с нечеткими неровными контурами, неоднородной кистозно-солидной структуры, общим размером до 11,15 × 9,0 × 8,15 см. Образование распространяется на миометрий (вплоть до серозной оболочки) и пролабирует во внутренний зев (рис. 1). По периферии образования справа определяются подходящие к нему извитые сосуды (рис. 2). Достоверных признаков распространения опухоли на параметрии и своды влагалища не выявлено.

После введения магнитно-резонансного контрастного препарата отмечается наличие разветвленных участков его повышенного депонирования в артериальную и венозную фазы контрастирования; в их структуре отмечается на-

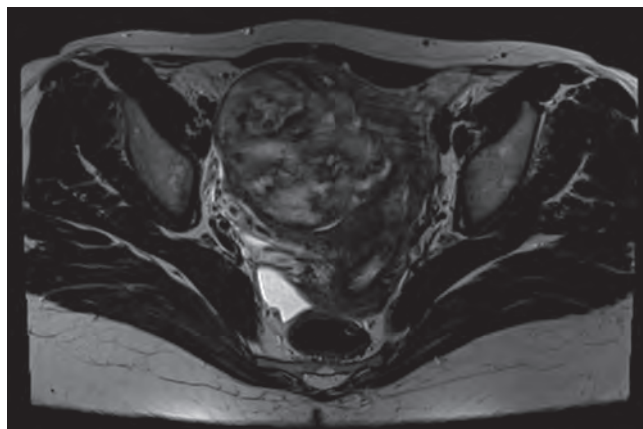


Рис. 1. МРТ: T2-ВИ в аксиальной плоскости (пояснения в тексте)

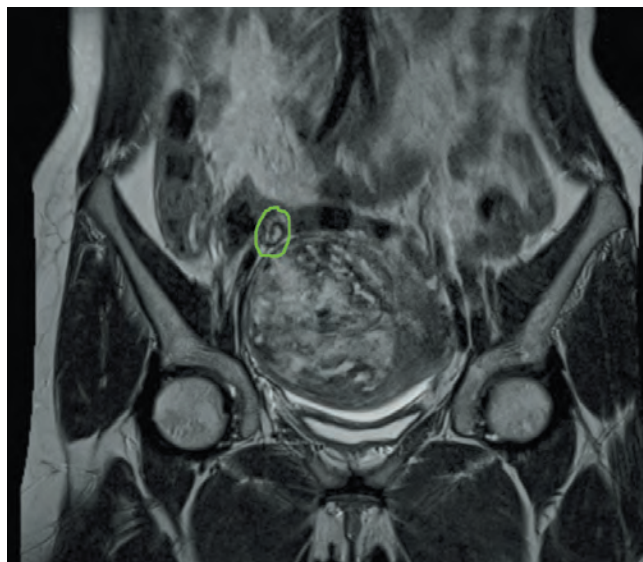
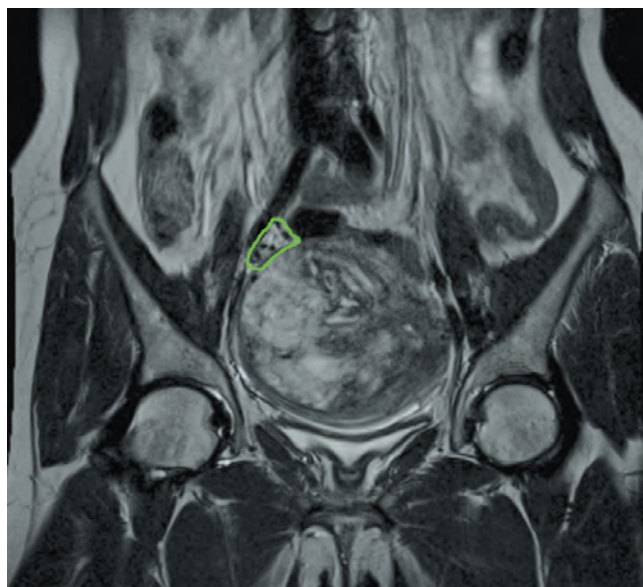


Рис. 2. МРТ: T2-ВИ в коронарной плоскости. По периферии образования справа определяются подходящие к нему извитые сосуды (выделены зеленым)

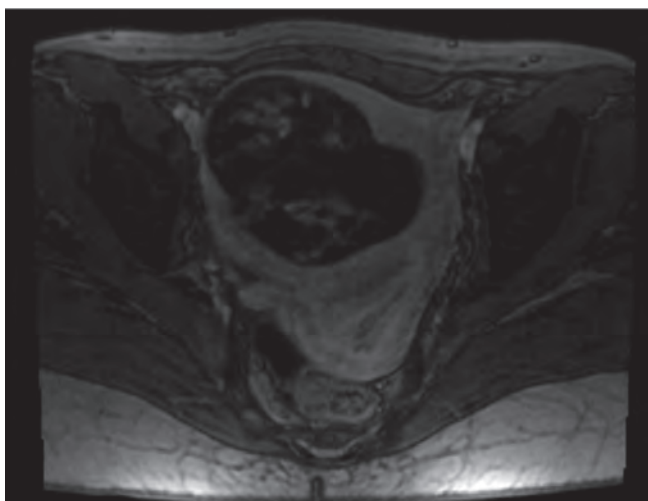


Рис. 3. МРТ: T1-ВИ в аксиальной плоскости с введением контрастного препарата (пояснения в тексте)

личие рассеянных зон более активного депонирования контрастного препарата, чем в артериальных сосудах (рис. 3).

Учитывая жалобы на тянущие боли в низу живота, постоянные слизисто-сукровичные выделения из половых путей после самопроизвольного выкидыша на сроке 18 нед, гинекологический анамнез пациентки, получен-

ные результаты обследования: высокий уровень ПЛ и повышенный уровень ХГЧ спустя 2 мес после самопроизвольного выкидыша, наличие (по данным УЗИ и МРТ) опухолевого образования матки с распространением на миометрий вплоть до серозной оболочки, установлен предварительный диагноз: ТО плацентарного ложа.

02.11.2015 пациентке произведена лапаротомия. При ревизии обнаружено (рис. 4), что выпота нет, придатки матки с обеих сторон визуально не изменены. Parietalная и висцеральная брюшина гладкая, блестящая. Лимфатические узлы пальпаторно не определяются, тело матки увеличено до 12 нед беременности за счет опухолевого узла в области дна с переходом на правый трубный угол матки. Опухоль занимает все слои до серозной оболочки.

Выполнена экстирпация матки без придатков. Макропрепарат на разрезе (рис. 5): всю полость матки до внутреннего зева занимает опухолевое образование, исходящее из дна и правого трубного угла, без четких границ с миометрием. Опухоль имеет кистозно-солидную структуру с лакунами и очагами кровоизлияний.

Послеоперационный диагноз: атипичная миома матки с некрозами? истинное приращение плаценты?

Морфологическое исследование операционного материала: образование полости матки представлено некро-

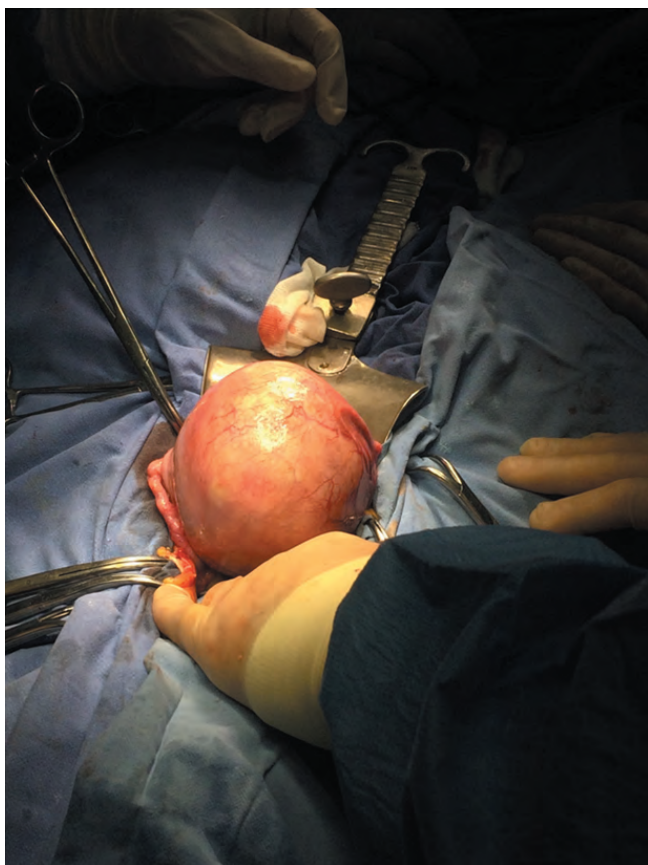


Рис. 4. Тело матки увеличено за счет опухолевого узла в области дна с переходом на правый трубный угол матки. Опухоль занимает все слои до серозной оболочки, отмечается ее истончение



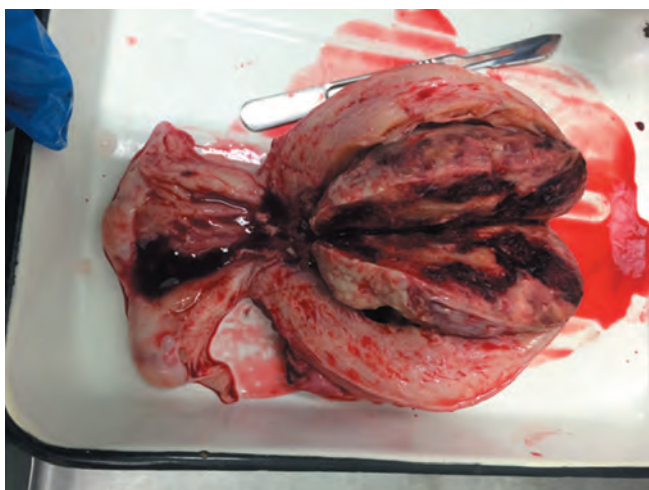


Рис. 5. Макропрепарат опухоли на разрезе

тизированными ворсинами хориона без выстилки, спаянными между собой пластинами бесклеточного фибрина. Граница образования с миометрием четко прослеживается на всем протяжении. По периферии образования на границе с миометрием определяются очаговые лимфо-плазмоцитарные и лейкоцитарные инфильтраты. С учетом клинических данных морфологическая картина более всего соответствует истинному приращению плаценты. Шейка матки выстлана многослойным плоским неороговевающим эпителием.

В послеоперационном периоде отмечалось снижение уровня ХГЧ до 5 мМЕ/мл, уровня ПЛ — до 0,4 мг/л.

### Обсуждение

В нашем случае при МРТ получены следующие данные (см. рис. 1–3):

- на T1-ВИ образование было несколько гипоинтенсивнее нормального миометрия;
- на T2-ВИ образование выглядело гетерогенным с наличием участков резкого снижения интенсивности;
- по периферии выявлялись извитые сосуды, на изображениях с применением контрастного вещества было выявлено быстрое и интенсивное его накопление образованием на отдельных участках, что соответствует интенсивному кровоснабжению;
- зональная структура была нарушена: переходная соединительная зона четко не прослеживалась, на отдельных участках выявлялось дорастание образования до серозной оболочки.

Вышеперечисленные признаки соответствуют описанным в литературе характеристикам истинного приращения плаценты. Выявленная нами МРТ-картина с учетом клинических данных (выделения из половых путей, наличие абортов, послеродового эндометрита в анамнезе, повышенный уровень ХГЧ в сыворотке крови, высокий уровень ПЛ) не позво-

лила исключить диагноз истинного приращения плаценты.

Тем не менее неспецифичность МРТ-картины не позволила также полностью исключить редкий вариант ТО и миому с признаками распада.

ТО — опухолевые образования, связанные с абнормальной пролиферацией ткани трофобласта, которые включают множество разнообразных гистологических форм. На МРТ-изображениях ТО, как мы уже описывали ранее, типично характеризуется [11–14]:

- однородной интенсивностью объемного образования в полости матки, иногда близкой прилежащему миометрию на T1-ВИ;
- изоинтенсивностью или некоторой гиперинтенсивностью объемного образования в полости матки на T2-ВИ по сравнению с прилежащим миометрием;
- нарушением переходной соединительной зоны и истончением миометрия, что лучше всего определяется также на T2-ВИ;
- наличием кистозных включений с характерными признаками и на T1-ВИ, и на T2-ВИ;
- наличием васкуляризации в виде подходящих питающих сосудов и интенсивного накопления контрастного препарата на отдельных участках (в редких случаях возможны гиповаскулярные опухоли).

Дифференциальная диагностика возможна с учетом наличия более выраженного кистозного компонента в случае ТО, тенденции ТО к гиперинтенсивности на T2-ВИ по сравнению с гипоинтенсивностью, гетерогенности масс при приращении плаценты, в том числе с наличием выражено низкоинтенсивных участков.

С другой стороны, возможны затруднения в связи с нестандартным гистологическим типом ТО, что проявляется, например, в случае гестационной хорионкарциномы, также имеющей тенденцию быть выражено неоднородной с включением низкоинтенсивных участков на T2-ВИ; кистозный компонент при этом может выявляться не так четко [15].

Для ТО плацентарного ложа также характерно повышение маркеров (ХГЧ, ПЛ) и нередко сходная клиническая картина, что затрудняет дифференциальную диагностику [16–18].

Миомы матки — доброкачественные опухоли, происходящие из миометрия, наиболее часто встречающиеся доброкачественные новообразования матки. Обычно миомы не представляют особенной диагностической сложности при МРТ, однако при наличии распада их характеристики значительно меняются:

- на T1-ВИ часто высокоинтенсивный или гетерогенный сигнал, ободок высокой интенсивности по периферии может свидетельствовать о деградации в связи с тромбозом;

- кистозная дегенерация чаще соответствует гиперинтенсивности объемного образования на Т2-ВИ, но в целом имеет разнообразные проявления на МРТ-изображениях;
- гиалиновая дегенерация чаще соответствует гипопинтенсивности объемного образования на Т2-ВИ;
- разные виды дегенерации могут происходить одновременно, проявляясь гетерогенностью образования на Т2-ВИ;
- нарушение зональной структуры матки не является характерным признаком;
- в случае кистозной дегенерации при введении контрастного препарата реже происходит его накопление образованием;
- при введении контрастного препарата наблюдаются разнообразные типы накопления его миомы; распад и дегенерация образования чаще всего характеризуются умеренным и постепенным накоплением контраста отдельными участками [19–21].

Однако в лабораторной диагностике повышение уровня ХГЧ и ПЛ имеет место преимущественно при патологии трофобласта.

Несмотря на разнообразные проявления миомы с признаками распада, данные, полученные в настоящем исследовании при анализе МРТ-изображений (наличие нарушения зональной структуры, интенсивная васкуляризация образования), позволили считать миому с признаками распада менее вероятным диагнозом.

### Заключение

Данное клиническое наблюдение демонстрирует сложность дифференциальной диагностики редкой формы ТО и столь же редкой акушерской патологии — истинного приращения плаценты.

Полученные при МРТ данные позволили описать размеры, структуру и глубину прорастания новообразования в миометрий, что было подтверждено интраоперационными находками. Кроме того, диагностированные только при МРТ особенности структуры и кровоснабжения выявленного образования позволили классифицировать его как происходящее из плацентарной ткани.

С другой стороны, неспецифичность МРТ-картины, результатов лабораторной диагностики и клинических проявлений не позволила однозначно интерпретировать полученные результаты. Тем не менее выявленные при исследовании данные о распространенности процесса в совокупности с клиническими данными позволили посчитать хирургическое вмешательство необходимым. Морфологическое заключение подтвердило правильность выбранной тактики.

Очевидно, что следует шире выполнять МРТ пациенткам с нетипичными объемными образованиями матки для уточнения диагноза и своевременной оптимизации тактики лечения. Необходимо накопить больший клинико-диагностический опыт применения МРТ у таких больных для правильной интерпретации выявляемых изменений.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Avva R., Shah H.R., Angtuaco T.L. US case of the day. Placenta increta. Radiographics 1999;19(4): 1089–92.
2. Krapp M., Baschat A.A., Hankeln M., Gembruch U. Gray scale and color Doppler sonography in the third stage of labor for early detection of failed placental separation. Ultrasound Obstet Gynecol 2000;15(2): 138–42.
3. Garmi G., Salim R. Epidemiology, etiology, diagnosis, and management of placenta accreta. Obstet Gynecol Int 2012;2012:873929.
4. Cramer S.F., Heller D. Placenta accreta and placenta increta — an approach to pathogenesis based on the trophoblastic differentiation pathway. Pediatr Dev Pathol 2015. [Epub ahead of print].
5. Beuker J.M., Erwich J.J., Khong T.Y. Is endomyometrial injury during termination of pregnancy or curettage following miscarriage the precursor to placenta accreta? J Clin Pathol 2005;58(3):273–5.
6. Sakinci M., Kuru O., Tosun M. et al. Clinical analysis of emergency peripartum hysterectomies in a tertiary center. Clin Exp Obstet Gynecol 2014;41(6): 654–8.
7. Clausen C., Lonn L., Langhoff-Roos J. Management of placenta percreta: a review of published cases. Acta Obstet Gynecol Scand 2014;93(2):138–43.
8. Androutsopoulos G., Gkogkos P., Decavalas G. Mid-trimester maternal serum HCG and alpha fetal protein levels: clinical significance and prediction of adverse pregnancy outcome. Int J Endocrinol Metab 2013;11(2):102–6.
9. Baughman W.C., Corteville J.E., Shah R.R. Placenta accreta: spectrum of US and MR imaging findings. Radiographics 2008;28(7):1905–16.
10. Dwyer B.K., Belogolovkin V., Tran L. et al. Prenatal diagnosis of placenta accreta: sonography or magnetic resonance imaging? J Ultrasound Med 2008;27(9):1275–81.
11. Hoffman J.S., Silverman A.D., Gelber J., Cartun R. Placental site trophoblastic tumor: a report of radiologic, surgical, and pathologic methods of evaluating the extent of disease. Gynecol Oncol 1993;50(1): 110–4.
12. Abulafia O., Sherer D.M., Fultz P.J. et al. Unusual endovaginal ultrasonography and magnetic resonance imaging of placental site trophoblastic tumor. Am J Obstet Gynecol 1994;170(3):750–2.
13. Brandt K.R., Coakley K.J. MR appearance of placental site trophoblastic tumor: a report of three cases. Am J Roentgenol 1998;170(2): 485–7.
14. Стрельцова О.Н., Мещерякова Л.А., Тарачкова Е.В. и др. Магнитно-резонансная томография в диагностике трофобластической опухоли плацентарного ложа. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина 2014;25(3–4):107–10. [Strel'tsova O.N., Meshcheryakova L.A., Tarachkova E.V. et al. Magnetic and resonance tomography in the diagnostics of the placental site trophoblastic tumor. Vésnik RONC im. N.N. Blokhina = Herald of N.N. Blokhin RCRC 2014;25 (3–4):107–10. (In Russ.)].
15. Dhanda S., Ramani S., Thakur M. Gestational trophoblastic disease: a multimodality imaging approach with impact on diagnosis and management. Radiol Res Pract 2014;2014:842751.

16. Hassadia A., Gillespie A., Tidy J. et al. Placental site trophoblastic tumour: clinical features and management. *Gynecol Oncol* 2005;99(3):603–7.
17. Vardar M.A., Altintas A. Placental-site trophoblastic tumor. Principles of diagnosis, clinical behaviour and treatment. *Eur J Gynaecol Oncol* 1995;16(4): 290–5.
18. Bower M., Paradinas F.J., Fisher R.A. et al. Placental site trophoblastic tumor: molecular analysis and clinical experience. *Clin Cancer Res* 1996;2(5):897–902.
19. Murase E., Siegelman E.S., Outwater E.K. et al. Uterine leiomyomas: histopathologic features, MR imaging findings, differential diagnosis, and treatment. *Radiographics* 1999;19(5):1179–97.
20. Weinreb J.C., Barkoff N.D., Megibow A., Demopoulos R. The value of MR imaging in distinguishing leiomyomas from other solid pelvic masses when sonography is indeterminate. *Am J Roentgenol* 1990;154(2):295–9.
21. Ueda H., Togashi K., Konishi I. et al. Unusual appearances of uterine leiomyomas: MR imaging findings and their histopathologic backgrounds. *Radiographics* 1999;19 Spec No:S131–45.