

DOI:10.3724/SP.J.1008.2015.01360

缺血性卒中后早期认知功能恶化的相关危险因素

周琼^{1,2},袁怀武¹,阮婕¹,计仁杰¹,周邑东^{1,2},魏果¹,刘萍¹,罗本燕^{1*}

1. 浙江大学医学院附属第一医院神经内科,杭州 310003

2. 宁波市第一医院神经内科,宁波 315000

[摘要] **目的** 探索缺血性卒中后早期(3个月内)认知功能恶化的发生率以及相关危险因素。**方法** 前瞻性连续入组住院治疗的195例急性缺血性卒中患者。根据卒中急性期(发病14d以内)和卒中后3个月患者简明精神状态量表(MMSE)总分是否降低2分以上,分为认知功能恶化组和非恶化组,并进行组间对比。采用logistic回归分析缺血性卒中后早期认知功能恶化的危险因素。**结果** 缺血性卒中急性期有117例(60.0%)患者被诊断为卒中后认知障碍(PSCI)。卒中后3个月有37例(19.0%)患者发生了认知功能的恶化。单因素logistic回归分析显示缺血性卒中后早期认知功能恶化和年龄、性别、受教育年限、急性期MMSE评分、急性期临床痴呆量表(CDR)评分、入院时糖化血红蛋白水平有关($P<0.05$)。多因素logistic回归分析显示,年龄 >70 岁($RR=2.509, P=0.045$)、文盲($RR=3.038, P=0.011$)、入院时糖化血红蛋白水平($RR=1.364, P=0.016$)是缺血性卒中后早期认知功能恶化的危险因素;急性期MMSE评分($RR=0.852, P=0.001$)为其保护因素。**结论** 年龄 >70 岁、文盲、糖化血红蛋白水平高、卒中急性期存在严重的认知功能障碍是缺血性卒中患者早期认知功能恶化的危险因素。

[关键词] 卒中;认知;认知功能恶化;危险因素

[中图分类号] R 743.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2015)12-1360-05

Risk factors for early-stage cognitive deterioration after ischemic stroke

ZHOU Qiong^{1,2}, YUAN Huai-wu¹, RUAN Jie¹, JI Ren-jie¹, ZHOU Yi-dong^{1,2}, WEI Guo¹, LIU Ping¹, LUO Ben-yan^{1*}

1. Department of Neurology, The First Affiliated Hospital, College of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310003, Zhejiang, China

2. Department of Neurology, The First Hospital of Ningbo, Ningbo 315000, Zhejiang, China

[Abstract] **Objective** To investigate the incidence and risk factors for cognitive deterioration occurred within the first three months after ischemic stroke. **Methods** A total of 195 patients with acute ischemic stroke were consecutively enrolled in this prospective study. The patients were divided into two groups: cognitive deterioration and non-cognitive deterioration group, according to whether the total scores of mini-mental state examination (MMSE) dropped by more than 2 points from the acute phase (first fourteen days) to three months after stroke, and comparison was made between the two groups. Logistic regression analysis was applied to determine the risk factors for cognitive deterioration within the first three months after ischemic stroke. **Results** We found that 117 (60.0%) patients were diagnosed with post stroke cognitive impairment (PSCI) in the acute phase of ischemic stroke and 37 (19.0%) suffered cognitive deterioration within the first three months after ischemic stroke. Univariate logistic regression analysis suggested that the deterioration was significantly associated with age, sex, years of education, MMSE in the acute phase, clinical dementia rating scale (CDR) scores in the acute phase and the level of glycosylated hemoglobin at admission ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis suggested that age (>70 years old) ($RR=2.509, P=0.045$), illiteracy ($RR=3.038, P=0.011$) and the level of glycosylated hemoglobin ($RR=1.364, P=0.016$) in the acute phase were the risk factors for cognitive deterioration within three months after ischemic stroke, and high score of MMSE was a protective factor for cognitive deterioration within three months after ischemic stroke ($RR=0.852, P=0.001$). **Conclusion** The risk factors for early-stage cognitive deterioration after ischemic stroke include age (>70 years old), illiteracy,

[收稿日期] 2015-10-16 **[接受日期]** 2015-12-07

[基金项目] “十二五”国家科技支撑计划(2011BAI08B02). Supported by The “12th Five-Year” National Science and Technology Supporting Program (2011BAI08B02).

[作者简介] 周琼,主治医师. E-mail: nbzhouqiong@sina.com

*通信作者 (Corresponding author). Tel: 0574-87225862, E-mail: luobenyan@zju.edu.cn

high level of glycosylated hemoglobin and serious cognitive impairment in the acute phase.

[Key words] stroke; cognition; cognitive deterioration; risk factors

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2015, 36(12):1360-1364]

随着全球人口老龄化和生活方式的改变,脑卒中的发病率逐年升高且呈现年轻化趋势。脑卒中不仅会造成患者肢体活动障碍、语言障碍等躯体残疾,还可严重损害患者的认知功能。一项 meta 分析表明,我国脑卒中后早期(3 个月内)卒中后认知障碍(post stroke cognitive impairment, PSCI)和卒中后痴呆(post stroke dementia, PSD)的发病率分别为 56.6% 和 23.2%^[1]。PSCI 影响脑卒中患者的预后^[2],降低患者的生活质量^[3],还会给家人带来较重的心理和经济负担。目前关于 PSCI 的研究多以横断面队列研究为主,由于诊断标准、研究对象、脑卒中的相关特征(脑卒中后时间、类型、发病次数等)的差异,不同研究所得出的 PSCI 患病率并不一致^[4]。确定卒中早期认知功能变化规律及其危险因素,对于 PSCI 的防治极其重要。本研究以急性缺血性卒中患者为研究对象,前瞻性观察其认知功能的变化情况,探索卒中后 3 个月内认知功能恶化的发生率及其危险因素,以利于临床早期干预和判断预后。

1 资料和方法

1.1 研究对象 前瞻性连续入组 2013 年 11 月至 2014 年 9 月在浙江大学医学院附属第一医院、宁波市第一医院及嘉兴市第二医院神经内科住院治疗的急性缺血性卒中的患者。纳入标准:(1)急性卒中符合 WHO 定义的诊断标准,即突发的局灶性或全面性神经功能缺损的临床征象,并且持续时间超过 24 h,排除其他非血管性原因(如原发性脑肿瘤、脑转移瘤、硬膜下血肿、癫痫发作后麻痹、脑外伤等)造成的脑功能障碍,包括脑梗死、脑实质内出血和蛛网膜下腔出血^[5];(2)发病 14 d 以内的缺血性卒中患者;(3)患者年龄 > 18 岁;(4)获得患者本人或者合法监护人知情同意。排除标准:(1)因各种交流沟通问题无法完成认知功能的检查(例如意识水平下降,严重的听力或视力障碍、失语,严重的构音障碍,严重的认知功能障碍);(2)既往有认知障碍病史;(3)失访或死亡。该项研究获得浙江大学附属第一医院伦理委员会的批准同意,参与研究的对象均签署知情同意书。

1.2 一般资料采集 急性缺血性卒中患者入院时完成下列基线数据的采集。(1)人口学特征:性别、年龄及受教育程度;(2)既往史:高血压病、糖尿病、既往卒中史及吸烟(吸烟 6 个月以上,每天吸烟 > 10 支者为吸烟人群^[6])、酗酒(饮酒超过 6 个月,摄入酒精量至少每天 30 g 或每周 210 g 者为酗酒人群^[6])史;(3)入院后各项检查指标:体质指数(body mass index, BMI)、血压、血糖化血红蛋白、血总胆固醇、血三酰甘油、血低密度脂蛋白胆固醇、血高密度脂蛋白胆固醇。(4)住院期间治疗情况,包括静脉溶栓药、抗血小板药、降脂药、降糖药、降压药。(5)经专业培训后的医师行美国国立卫生研究院卒中量表(NIH Stroke Scale, NIHSS)评分。

1.3 认知功能评估 经专业训练的神经心理评估师应用认知量表对所有患者进行认知功能评估,包括简易精神状态量表(mini-mental state examination, MMSE)和临床痴呆量表(clinical dementia rating scale, CDR)。基线评估为在发病 14 d 内完成。3 个月后由同一位神经心理评估师再次对研究对象进行上述量表的评估。

1.4 PSCI 诊断标准 本研究根据 AHA/ASA 诊断标准定义 PSCI,简述如下:(1)有认知功能损害及脑血管影像学证据,并且在脑血管时间(临床卒中)和认知功能缺陷发生之间存在明确的短暂性联系;(2)在卒中之前或之后,没有提示非血管性神经退行性疾病导致的逐步进展的认知功能缺陷的病史^[4]。

1.5 分组 依据患者卒中急性期(发病 < 14 d)和卒中后 3 个月 MMSE 总分的变化,以减少或增加 2 分以上定义认知功能的恶化或好转^[7-8]。将所有患者分为恶化组(MMSE 总分减少 2 分以上的患者)和未恶化组(包括 MMSE 总分增加、不变或减少不多于 2 分的患者)。

1.6 统计学处理 所有统计学分析采用 SPSS 18.0 完成。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用 t 检验。定性资料以频数或百分比来表示,组间比较用 χ^2 检验。相关因素分析采用单因素和二元多因素 logistic 回归步进模型分析,相对危险度用 RR 值及 95%CI 估计。检验水准(α)为 0.05。

2 结果

2.1 基线资料 本研究最终纳入研究对象 195 例(图 1)。平均年龄(60.5 ± 11.3)岁;男性 113 例(57.9%),女性 82 例(42.1%);卒中急性期认知功能障碍及认知功能正常的患者分别有 117(60.0%)例和 78(40.0%)例。

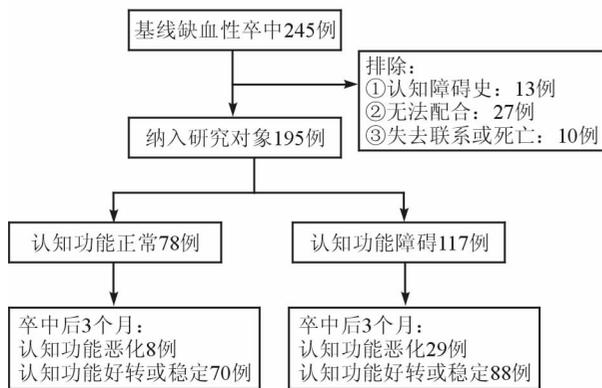


图 1 245 例缺血性卒中病例入组、随访、分组流程图

2.2 缺血性卒中后 3 个月内认知功能恶化组与未恶化组临床资料的比较 缺血性卒中 3 个月认知功能障碍及认知功能正常的患者分别有 113 (57.9%)和 82(42.1%)例。共有 37 例患者发生了认知功能的恶化,其中急性期认知功能障碍和认知功能正常的患者中,分别有 29 (24.8%)和 8(10.3%)例发生认知功能恶化(图 1)。故最终认知功能恶化组 37 例(19.0%),未恶化组 158 例(81.0%)。组间比较见表 1。相比较于认知功能未恶化组,认知功能恶化组中年龄 >70 岁、女性、文盲患者比例更高($P < 0.05$);糖化血红蛋白水平较高($P < 0.05$),急性期 MMSE 评分较低,CDR 评分较高($P < 0.05$)。恶化组和未恶化组在糖尿病史、高血压病史、既往卒中史、吸烟史、酗酒史、BMI、入院时收缩压和舒张压、入院时 NIHSS 评分、血脂水平上的差异均无统计学意义。另外,卒中急性期干预手段(包括急诊静脉溶栓、抗血小板药、降脂药、降糖药、降压药)在两组之间差异无统计学意义(表 1)。

表 1 缺血性卒中 3 个月后认知功能恶化组与未恶化组相关因素比较

因素	未恶化组	恶化组	P 值	因素	未恶化组	恶化组	P 值
	N=158, n(%)	N=37, n(%)			N=158, $\bar{x} \pm s$	N=37, $\bar{x} \pm s$	
年龄 >70 岁	25(15.8)	14(37.8)	0.003	BMI(kg · m ⁻²)	24.86 ± 3.41	23.99 ± 2.75	0.152
女性	61(38.6)	21(56.8)	0.044	入院时收缩压 p/mmHg	142.89 ± 16.53	142.81 ± 19.04	0.981
文盲	25(15.8)	16(43.2)	0.000	入院时舒张压 p/mmHg	86.35 ± 12.27	83.68 ± 6.81	0.074
糖尿病史	54(34.2)	18(48.6)	0.101	入院时 NIHSS	2.64 ± 2.37	3.43 ± 2.35	0.068
高血压病史	106(67.1)	25(67.6)	0.955	急性期 MMSE 评分	24.56 ± 3.85	21.32 ± 3.76	0.000
既往卒中史	35(22.2)	12(32.4)	0.188	急性期 CDR 整体评分	0.29 ± 0.37	0.49 ± 0.38	0.005
吸烟史	64(40.5)	11(29.7)	0.225	糖化血红蛋白(%)	6.62 ± 1.47	7.38 ± 1.69	0.006
酗酒史	45(28.5)	10(27.0)	0.860	总胆固醇 c _B /(mmol · L ⁻¹)	4.10 ± 0.97	4.32 ± 0.84	0.208
急诊静脉溶栓	16(10.1)	3(8.1)	0.948	三酰甘油 c _B /(mmol · L ⁻¹)	1.60 ± 1.27	1.91 ± 1.13	0.175
抗血小板药	136(86.1)	34(91.9)	0.497	LDL-C c _B /(mmol · L ⁻¹)	2.03 ± 0.59	2.15 ± 0.69	0.270
降脂药	148(93.7)	34(91.9)	0.981	HDL-C c _B /(mmol · L ⁻¹)	1.00 ± 2.34	1.04 ± 0.29	0.384
降糖药	70(44.3)	20(54.1)	0.284				
降压药	58(36.7)	11(29.7)	0.424				

1 mmHg=0.133 kPa。BMI: 体质指数; NIHSS: 美国国立卫生研究院卒中量表评分; MMSE: 简明精神状态量表; CDR: 临床痴呆量表; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇

2.3 缺血性卒中后 3 个月内认知功能恶化相关因素分析 将以上所有因素纳入单因素 logistic 回归模型,分析结果显示:缺血性卒中后 3 个月内认知功能恶化与年龄、性别、受教育年限、急性期 MMSE 评分、急性期 CDR 整体评分、入院时糖化血红蛋白水平有关($P < 0.05$,表 2)。进一步将单因素分析中 $P < 0.05$ 的变量纳入多因素 logistic 回归模型,利用向前步进法分析后结果显示,年龄 >70 岁(RR=2.509, $P =$

0.045)、文盲(RR=3.038, $P = 0.011$)、糖化血红蛋白(RR=1.364, $P = 0.016$)是缺血性卒中后 3 个月内认知功能恶化的危险因素,急性期 MMSE 评分(RR=0.852, $P = 0.001$)为其保护因素(表 2)。

3 讨论

由于诊断标准、研究对象、脑卒中的相关特征上的差异,不同研究所得出的卒中后 3 个月 PSCI 患病率

表 2 缺血性卒中 3 个月后患者认知功能恶化的危险因素

危险因素	RR(95%CI)	P 值	危险因素	RR(95%CI)	P 值
单因素分析			单因素分析		
年龄>70 岁	3.238 (1.470, 7.135)	0.004	入院时舒张压	0.979 (0.947, 1.012)	0.202
女性	2.087 (1.011, 4.309)	0.047	入院时 NIHSS	1.139 (0.989, 1.312)	0.071
文盲	4.053 (1.861, 8.826)	0.000	急性期 MMSE 评分	0.826 (0.754, 0.905)	0.000
糖尿病史	1.825 (0.885, 3.762)	0.103	急性期 CDR 整体评分	3.668 (1.448, 9.288)	0.006
高血压病史	1.022 (0.476, 2.194)	0.955	糖化血红蛋白	1.341 (1.079, 1.667)	0.008
既往卒中史	1.687 (0.770, 3.695)	0.191	总胆固醇	1.283 (0.870, 1.892)	0.208
吸烟史	0.621 (0.287, 1.346)	0.228	三酰甘油	1.179 (0.923, 1.506)	0.188
酗酒史	0.930 (0.416, 2.077)	0.860	LDL-C	1.385 (0.776, 2.471)	0.270
急诊静脉溶栓	0.783 (0.216, 2.841)	0.710	HDL-C	1.875 (0.456, 7.705)	0.383
抗血小板药	1.833 (0.518, 6.486)	0.347	多因素分析		
降脂药	0.766 (0.200, 2.933)	0.697	年龄>70 岁	2.509(1.020, 6.167)	0.045
降糖药	1.479 (0.721, 3.035)	0.286	文盲	3.038(1.288, 7.166)	0.011
降压药	0.729 (0.336, 1.584)	0.425	急性期 MMSE 评分	0.852(0.772, 0.94)	0.001
BMI	0.919 (0.818, 1.031)	0.151	糖化血红蛋白	1.364(1.059, 1.756)	0.016
入院时收缩压	1.000 (0.979, 1.021)	0.981			

BMI: 体质指数; NIHSS: 美国国立卫生研究院卒中量表评分; MMSE: 简明精神状态量表; CDR: 临床痴呆量表; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇

并不一致。Jacquin 等^[9]应用 MMSE 和 MOCA 量表对 280 例卒中患者住院期间和卒中后 3 个月的认知情况做了评估,结果得出卒中后 3 个月 PSCI 的患病率为 47.3%, PSD 的患病率为 7.7%。Dourir 等^[10]对 1995—2010 年伦敦南部社区 4 212 份卒中登记表进行了分析,得出卒中后 3 个月患者 PSCI 患病率为 24%;且在长期随访后发现 PSCI 患病率相对稳定在 22%(3 个月后 24%,5 年后 22%,14 年后 21%)。本研究基于美国心脏协会和美国卒中协会(AHA/ASA)的诊断标准,得出卒中急性期和 3 个月后 PSCI 的患病率均较高,分别为 40.0%和 42.1%。分析可能的原因如下:首先有可能是因为本研究基于医院神经内科病房的脑卒中患者,研究对象的神经功能损伤相对较严重;其次本研究根据 AHA/ASA 的诊断标准定义 PSCI,更多症状较轻的 PSCI 患者被早期诊断。

有研究表明,7.8%的 PSCI 患者在脑卒中急性期过后认知功能改善,这种改善大部分发生在脑卒中后 6~12 个月之内^[11]。67%~78%的 PSCI 患者,在卒中后 1 年甚至更长的时间内,能够保持认知功能的稳定或好转^[11-12]。约有 14%的 PSCI 患者在卒中 2 年后的认知功能会较卒中后 3 个月时有所衰退^[11]。本研究发现卒中 3 个月后共有 37 例(19.0%)患者发生了认知功能的恶化,其中急性期认知功能障碍和认知功能正常的患者中,分别有 29 例(24.8%)和 8 例(10.3%)发生认知功能恶化。表明 PSCI 虽然有着较

高的患病率,但是随着病程的发展,本病的转归有恶化、稳定,甚至是好转等各种可能^[11-12]。

Desmond 等^[13]通过随访研究证实,80 岁以上的缺血性卒中患者发生痴呆的比例更高,约是 60~69 岁年龄组的 6 倍。有研究表明,卒中后认知功能改善患者的年龄明显小于认知功能稳定者和认知功能衰退者^[14]。本研究发现年龄>70 岁的患者卒中后早期发生认知功能恶化的相对危险度是年龄≤70 岁患者的 2.509 倍,高龄患者卒中后更容易合并 PSCI,并发生认知功能的进一步恶化。可见,PSCI 的发生及病情变化与年龄有密切的关系^[14]。

本研究发现缺血性卒中后早期认知功能恶化组文盲比例更高,受教育程度低是认知功能恶化的危险因素,与既往研究结论一致^[13,15]。曾有学者认为受教育的时间越长,神经系统对损伤的自我保护能力越强^[16],故接受教育可能对认知功能具有保护作用。

越来越多的证据表明,高糖血症以氧化应激反应为基本机制,导致血管和神经元的损害,从而引起认知功能障碍^[17]。Desmond 等^[18]研究证明,高糖血症对 PSCI 患者认知功能的恢复有不利影响,合并高糖血症的 PSCI 患者认知功能改善的比例明显小于其他卒中患者。本结果亦支持这种观点。

曾有研究表明,长期稳定或逐步好转的 PSCI 患者,无论在卒中前还是在卒中后,认知功能都相对正常^[19]。我们发现,恶化组患者在卒中急性期各项认知功能评分中的表现均差于非恶化组患者,其中卒中

急性期 MMSE 评分高是缺血性卒中后 3 个月内认知功能恶化的保护因素(RR=0.852),提示卒中急性期严重的认知障碍预示着认知功能的进一步恶化。

综上所述,一部分急性缺血性卒中患者早期会发生认知功能的恶化。年龄>70岁、文盲、糖化血红蛋白高、卒中急性期存在严重的认知功能障碍是缺血性卒中后早期认知功能恶化的危险因素。临床医师应该对具备以上危险因素的卒中患者加强认知功能的随访,积极控制血糖,尽早对存在认知功能障碍的患者进行干预治疗。

[参考文献]

[1] 曲艳吉,卓琳,詹思延. 中国脑卒中后认知障碍流行病学特征的系统评价[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2013,15:1294-1301.

[2] Oksala N K, Jokinen H, Melkas S, Oksala A, Pohjasvaara T, Hietanen M, et al. Cognitive impairment predicts poststroke death in long-term follow-up[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry,2009,80:1230-1235.

[3] Baumann M, Le Bihan E, Chau K, Chau N. Associations between quality of life and socioeconomic factors, functional impairments and dissatisfaction with received information and home-care services among survivors living at home two years after stroke onset[J]. BMC Neurol,2014,14:92.

[4] Gorelick P B, Scuteri A, Black S E, Decarli C, Greenberg S M, Iadecola C, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association[J]. Stroke, 2011,42:2672-2713.

[5] Kunitz S C, Gross C R, Heyman A, Kase C S, Mohr J P, Price T R, et al. The pilot stroke data bank: definition, design, and data[J]. Stroke,1984,15:740-746.

[6] 王韵,郝永刚,董谦,李淑娟,胡文立. 青年缺血性卒中的中国缺血性卒中亚型及危险因素分析[J]. 中国卒中杂志,2014,9:376-382.

[7] Ballard C, Rowan E, Stephens S, Kalaria R, Kenny R A. Prospective follow-up study between 3 and 15 months after stroke: improvements and decline in cognitive function among dementia-free stroke survivors >75 years of age[J]. Stroke,2003,34:2440-2444.

[8] Bowie P, Branton T, Holmes J. Should the mini mental state examination be used to monitor dementia treatments? [J]. Lancet,1999,354:1527-1528.

[9] Jacquin A, Binquet C, Rouaud O, Graule-Petot A, Daubail B, Osseby G V, et al. Post-stroke cognitive impairment: high prevalence and determining factors in a cohort of mild stroke[J]. J Alzheimers Dis, 2014, 40:1029-1038.

[10] Douiri A, Rudd A G, Wolfe C D. Prevalence of poststroke cognitive impairment: South London Stroke Register 1995-2010[J]. Stroke,2013,44:138-145.

[11] del Ser T, Barba R, Morin M M, Domingo J, Cemillan C, Pondal M, et al. Evolution of cognitive impairment after stroke and risk factors for delayed progression [J]. Stroke,2005,36:2670-2675.

[12] Tham W, Auchus A P, Thong M, Goh M L, Chang H M, Wong M C, et al. Progression of cognitive impairment after stroke: one year results from a longitudinal study of Singaporean stroke patients[J]. J Neurol Sci,2002,203-204:49-52.

[13] Desmond D W, Moroney J T, Sano M, Stern Y. Incidence of dementia after ischemic stroke: results of a longitudinal study[J]. Stroke,2002,33:2254-2260.

[14] Jellinger K A. Morphologic diagnosis of "vascular dementia" - a critical update[J]. J Neurol Sci,2008, 270(1-2):1-12.

[15] 杨洁,区腾飞,解龙昌,殷建瑞,蒲蜀香,杨新光,等. 短暂性脑缺血发作及轻型卒中患者认知功能下降的随访研究[J]. 中国神经精神疾病杂志,2015,41:98-101.

[16] Stern Y, Zarahn E, Hilton H J, Flynn J, DeLaPaz R, Rakitin B. Exploring the neural basis of cognitive reserve[J]. J Clin Exp Neuropsychol, 2003, 25: 691-701.

[17] Currais A, Prior M, Lo D, Jolivald C, Schubert D, Maher P. Diabetes exacerbates amyloid and neurovascular pathology in aging-accelerated mice[J]. Aging Cell,2012,11:1017-1026.

[18] Desmond D W, Moroney J T, Sano M, Stern Y. Recovery of cognitive function after stroke[J]. Stroke, 1996,27:1798-1803.

[19] Rasquin S M, Lodder J, Verhey F R. Predictors of reversible mild cognitive impairment after stroke: a 2-year follow-up study[J]. J Neurol Sci,2005,229-230: 21-25.