

تحقیقی

برآورد زمان شروع میوپاتی عضله دیافراگم در بیماران تحت ونتیلاسیون مکانیکی در بخش مراقبت‌های ویژه با استفاده از روش الکترودیآگنوستیک

دکتر محمدرضا غفاری*^۱، دکتر هرمز ایرملو^۲، دکتر علی تقی زاده^۳

۱- فوق تخصص ریه و مراقبت‌های ویژه، استادیار گروه داخلی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، مرکز تحقیقات سل و بیماری‌های ریه. ۲- متخصص مغز اعصاب، دانشیار مرکز تحقیقات اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تبریز. ۳- فوق تخصص ریه و مراقبت‌های ویژه، استادیار گروه طب اورژانس دانشگاه علوم پزشکی تبریز، مرکز تحقیقات سل و بیماری‌های ریه.

چکیده

زمینه و هدف: میوپاتی ناشی از بیماری‌های کربتیکیال در بیماران تحت ونتیلاسیون مکانیکی از علل اصلی ضعف، موربیدیتی و تهویه مکانیکی طولانی مدت می‌باشد. برآورد زمان شروع این تغییرات به‌عنوان معیار مهم در پیش‌آگهی بیماران کربتیکیال تحت ونتیلاسیون مکانیکی، ضروری است. مطالعات الکترودیآگنوستیک دیافراگم و عصب فرنیک به‌عنوان عناصر مهم دخیل در تنفس، نسبت به سایر روش‌های ارزیابی کننده سیستم تنفسی از اهمیت خاصی برخوردار می‌باشند. لذا این مطالعه به منظور برآورد متوسط زمان شروع تغییرات میوپاتیک عضله دیافراگم در بیماران تحت ونتیلاسیون مکانیکی با استفاده از روش الکترودیآگنوستیک انجام گردید.

روش بررسی: این مطالعه توصیفی روی ۵۶ بیمار تحت ونتیلاسیون مکانیکی در بخش مراقبت‌های ویژه بیمارستان امام خمینی (ره) تبریز طی سال‌های ۸۶-۱۳۸۴ انجام شد. بیماران در روز چهارم و سپس در فواصل هر چهار روز تحت الکترومیوگرافی عضله دیافراگم و تعیین سرعت انتقال عصب (NCV) فرنیک قرار گرفتند.

یافته‌ها: الکترومیوگرافی و NCV در روز چهارم و هشتم روی ۵۶ بیمار انجام شد که شواهدی به نفع درگیری دیافراگم نداشتند. در ادامه ۲۴ بیمار روز دوازدهم الکترومیوگرافی شدند که در ۳ بیمار میوپاتی خفیف گزارش شد. از ۱۸ بیماری که در روز شانزدهم تحت الکترومیوگرافی قرار گرفتند؛ در ۵ بیمار شواهد میوپاتی دیافراگم مشاهده شد. در ۱۰ بیماری که در روز بیستم بررسی شدند؛ در همگی موارد میوپاتی خفیف تا متوسط گزارش گردید.

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که حداقل زمان لازم برای ایجاد ضعف دیافراگم در بیماران کربتیکیال تحت ونتیلاسیون مکانیکی با علل متعدد در بخش مراقبت‌های ویژه ۱۲ روز می‌باشد و با افزایش زمان میزان بروز تغییرات الکتروفیزیولوژیک افزایش می‌یابد.

کلید واژه‌ها: نورومیوپاتی، دیافراگم، الکترومیوگرافی، ونتیلاسیون مکانیکی، سرعت انتقال عصب

* نویسنده مسؤول: دکتر محمدرضا غفاری، پست الکترونیکی: mohammadrezaghaffary@gmail.com

نشانی: تبریز، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، مرکز تحقیقات سل و بیماری‌های ریه، تلفن ۳۳۶۴۹۰۱ - ۰۴۱۱، شماره ۳۳۵۲۰۷۳

وصول مقاله: ۸۸/۲/۸، اصلاح نهایی: ۸۹/۶/۲۱، پذیرش مقاله: ۸۹/۷/۲۴

مقدمه

میوپاتی دیافراگم در بیماران تحت تهویه مکانیکی خطرناکترین آسیب عصبی عضلانی ناشی از بیماری‌های وخیم (کریتیکال) است که باعث طولانی شدن و گاهی شکست پروسه جداسازی بیمار از ونتیلاتور، طولانی شدن مدت بستری بیماران در بخش‌های مراقبت‌های ویژه با مورتالیتیه و موربیدیتیه بالا توام با تحمیل بار اقتصادی سنگین بر جامعه می‌شود. ضعف عصبی عضلانی پیش‌رونده به‌طور فزاینده در افرادی که در بخش‌های مراقبت‌های ویژه بستری هستند و سابقه بیماری حاد یا مزمن نوروماسکولر را ندارند؛ در حال افزایش است (۱). این عارضه بر خلاف سایر بیماری‌های عصبی عضلانی نظیر گیلن‌باره و میاستنی گراویس که در ابتدای پذیرش در بخش‌های مراقبت‌های ویژه وجود دارند؛ همیشه در طی اقامت بیمار در بخش‌های مراقبت‌های ویژه بعد از شروع تهویه مکانیکی ایجاد می‌شود (۲).

هر بیماری کریتیکال منجر به از دست دادن توده عضلانی، خستگی و احساس ضعف می‌گردد. با این حال یک بیماری وخیم از هر نوع و یا هر اتیولوژی ممکن است؛ مستقیماً باعث آسیب عصبی عضلانی گردد (۳). در حال حاضر همراهی ضعف عصبی - عضلانی با بیماری‌های کریتیکال در بخش‌های مراقبت‌های ویژه کاملاً شناخته شده و به عنوان پلی‌نورومیوپاتی بیماری کریتیکال نامیده می‌شود (۴). فلج کوآدری پلژییک کامل، بارزترین تظاهر این نوع اختلال عصبی می‌باشد که در برخی بیماران کریتیکال می‌تواند حالت کوما را تقلید کند (۵). در بیماران با نارسایی چند عضوی ضعف عضلانی بیشتر از آنچه که انتظار می‌رود؛ اتفاق می‌افتد که در مواردی باعث افزایش نیاز به ونتیلاسیون مکانیکی و در نتیجه منجر به افزایش مورتالیتی در بخش‌های مراقبت‌های ویژه می‌گردد (۶).

مطالعات انجام یافته حاکی از آن است که در حدود ۵۰ تا ۷۰ درصد بیماران با نارسایی چندعضوی در نهایت شواهدی از پلی‌نورومیوپاتی یا میوپاتی در مطالعات الکتروفیزیولوژییک پیدا می‌کنند که از این میزان ۲۵ تا ۳۳ درصد دچار ضعف واضح عضلانی می‌شوند (۷ و ۸).

گرفتاری غالب عضله دیافراگم و یا نورومیوپاتی غالب

فرنیک، نورومیوپاتی سیستم تنفسی منجر به طولانی شدن مدت تهویه مکانیکی و جداسازی بیمار از ونتیلاتور و افزایش مدت اقامت بیمار در بخش‌های مراقبت‌های ویژه می‌شوند و در این دسته از بیماران حتی بعد از کسب هوشیاری، مورتالیتیه و موربیدیتی بسیار بیشتر از بیماران بدون نورومیوپاتی می‌باشد (۹). از سوی دیگر بیمارانی که از این عارضه نجات یافته‌اند؛ برای هفته‌ها تا ماه‌ها از ناتوانی شدید رنج برده و محدود به بستر شده‌اند (۱۰). گرچه تاثیرات روحی روانی و نیز بار اقتصادی این عارضه کاملاً بررسی نشده است؛ ولی حدس زده می‌شود که در حد قابل ملاحظه‌ای باشد. شیوع بالا و عوارض شدید و درازمدت ناشی از آسیب عصبی عضلانی نیاز مبرم به شناسایی عوامل خطر دخیل و تبیین استراتژی‌های پیشگیرانه است.

لذا این مطالعه به منظور برآورد متوسط زمان شروع تغییرات میوپاتیک عضله دیافراگم در بیماران تحت ونتیلاسیون مکانیکی با استفاده از روش الکترودیگنوستیک انجام گردید.

روش بررسی

این مطالعه توصیفی در بیمارستان امام خمینی (ره) تبریز طی سال‌های ۸۶-۱۳۸۴ انجام شد. از بیماران بدحال بستری در بخش‌های مراقبت‌های ویژه، ۵۶ بیمار تحت ونتیلاسیون مکانیکی با هر علت اتیولوژییک، بدون هرگونه بیماری نوروماسکولار اولیه، برای بررسی متوسط زمان شروع تغییرات میوپاتیک عضله دیافراگم تعیین شدند.

این مطالعه با رعایت موازین اخلاق پزشکی با کسب رضایت آگاهانه از اطرافیان درجه اول بیماران و با تائیدیه کمیته اخلاق معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز به شماره ۲۵۴/۴/۵ انجام گردید.

بدین ترتیب بیمارانی که بیش از ۴ روز تحت ونتیلاسیون بودند؛ یک‌بار در روز چهارم و سپس در فواصل هر چهار روز تحت الکترومیوگرافی و اندازه‌گیری سرعت انتقال عصبی دیافراگم و عصب فرنیک (nerve conduction velocity: NCV) قرار گرفتند.

برای تست فعالیت الکترومیوگرافیک دیافراگم از دو روش Bolton و Saadeh که در هر دو Monopolar needle را در

وجود داشت.

بحث

در این مطالعه براساس الکترومیوگرافی و NCV بیماران حداقل زمان لازم برای ایجاد ضعف دیافراگم در بیماران کریتیکال تحت ونتیلاسیون مکانیکی ۱۲ روز تعیین گردید. در مطالعه Leijten و همکاران که روی ۴۰ بیمار با سابقه جداسازی ناموفق از ونتیلاتور انجام شد؛ در ۳۰ بیمار شواهد الکترونورومیوگرافیکی درگیری اندامها وجود داشت. که در ۱۵ نفر از این بیماران شواهد الکتروفیزیولوژیک درگیری دیافراگم وجود داشت. میوپاتی دیافراگم یک هفته بعد از شروع تهویه مکانیکی شروع شده بود و تا یک هفته بعد از کسب هوشیاری ادامه یافته بود (۱۱).

در مطالعه‌ای روی ۶۲ بیمار با سابقه جداسازی از ونتیلاتور ناموفق، ۵۱ بیمار شواهد الکتروفیزیولوژیک نورومیوپاتی کریتیکال داشتند (۱۲).

تا به حال مطالعات اندکی روی بررسی مستقیم تست‌های عملکرد ریوی در نورومیوپاتی بیماری کریتیکال انجام شده است و اکثر آنها روی کاهش فشار دمی و ماکزیمم دمی در این بیماران اشاره داشته‌اند (۱۳).

اکثر مطالعات در مورد اثرات استراحت در ایجاد میوپاتی روی عضلات اسکلتی انجام شده است؛ ولی این مطالعات به دلیل خصوصیات بی‌همتای عضله دیافراگم، قابل تعمیم روی این عضله نمی‌باشند. مطالعات اولیه در پستانداران تحت ونتیلاسیون مکانیکی نشان داد که ۱۱ روز بعد از ونتیلاسیون مکانیکی کاهش شدیدی در قدرت عضله دیافراگم ایجاد می‌شود. در انسان مطالعات دقیق و واقعی روی تأثیر ونتیلاسیون مکانیکی بر عضله دیافراگم محدود به طول مدت زمان‌های کوتاه می‌باشد (۱۴).

در یک مطالعه دو روز بعد از ونتیلاسیون مکانیکی کاهش قابل توجهی در قدرت عضله دیافراگم ایجاد گردید؛ ولی در طی این مدت هیچ‌گونه اختلال عضلانی در سایر عضلات بدن ایجاد نشد (۱۵).

طولی که یک عضله در آن طول به حالت سکون و بی‌حرکتی رسیده باشد؛ عامل مهم دیگری در ایجاد ضعف عضلانی است. هر چه عضله در طولی کمتر از طول نرمال در

داخل عضله دیافراگم قرار داده و الکترومیوگرافی ثبت می‌شود؛ استفاده گردید. البته در مواردی به علت عدم دسترسی به دیافراگم از طریق سوزن ثبت فعالیت عضله به صورت سطحی انجام شد. برای انجام NCV نیز از روش Newsome Davis استفاده شد؛ به طوری که عصب فرینیک در ناحیه گردن در خلف عضله استرنوکلیدوماستوئید توسط الکتروود سطحی تحریک شد و فعالیت الکتریکی عصب در فضای بین دنده‌های هفتم، هشتم یا نهم در خط آگزیلاری قدامی ثبت گردید و گزارش آن برای انجام مطالعه جمع‌آوری شد. در این مطالعه از روش آمار توصیفی استفاده شد.

یافته‌ها

در این مطالعه ۵۶ بیمار مورد مطالعه قرار گرفتند. میانگین و انحراف معیار سن افراد مورد مطالعه $52/3 \pm 15/72$ سال بود. ۳۷ بیمار (۶۶ درصد) مذکر و ۱۹ بیمار (۳۴ درصد) مونث بودند. از این ۵۶ بیمار، ۱۲ بیمار (۲۱/۴ درصد) به علت آسم، ۳۰ بیمار (۵۳/۵ درصد) به علت COPD، ۱۳ بیمار (۲۳/۲ درصد) به علت سپتی‌سمی و ۶ بیمار (۱۰/۷ درصد) به دلایل متفرقه از قبیل پنومونی و تروما تحت ونتیلاسیون مکانیکی قرار داشتند.

با توجه به الکترومیوگرافی و NCV به عمل آمده در روزهای ۴ و ۸ ونتیلاسیون مکانیکی؛ هیچ‌گونه شواهدی به نفع درگیری دیافراگم وجود نداشت.

از این ۵۶ بیمار، ۳۲ بیمار (۵۷/۱ درصد) یا به دلیل بهبودی و یا به دلیل فوت و یا به دلیل ترخیص با رضایت اطرافیان از مطالعه خارج شدند. از ۲۴ بیمار (۴۲/۸ درصد) باقی‌مانده در روز ۱۲، الکترومیوگرافی به عمل آمد که در ۳ بیمار (۱۲/۵ درصد) شواهد خفیف میوپاتی مشاهده شد.

از ۲۴ بیمار فوق فقط ۱۸ بیمار (۷۵ درصد) در روز ۱۶ برای انجام الکترومیوگرافی باقی‌مانده بودند که در ۵ بیمار (۳۱/۲۵ درصد) شواهد میوپاتی در الکترومیوگرافی وجود داشت. از ۱۳ بیمار باقی‌مانده، فقط در ۱۰ بیمار (۷۷ درصد) امکان انجام الکترومیوگرافی در روز بیستم مقدور شد و در ۳ بیمار (۲۳ درصد) به علت وضعیت همودینامیک ناپایدار امکان انجام الکترومیوگرافی مقدور نبود که در تمامی این ۱۰ بیمار (۱۰۰ درصد) شواهد میوپاتی دیافراگم در حد خفیف تا متوسط

الکتروفیزیولوژی عصب فرینیک و دیافراگم در حال پیشرفت سریع است و بایستی از روش‌های تشخیصی کاملاً استاندارد شده در این مطالعات استفاده شود. در این مطالعه روش بولتون کاملاً استاندارد بود؛ ولی روش دوپس به دلیل سهولت انجام کار انتخاب گردید. (ج) به دلیل محدودیت تعداد بیماران امکان مطالعه تغییرات الکتروفیزیولوژیک در گروه‌های خاص مثل بیماران مبتلا به آسم، بیماران انسدادی مزمن ریه و سپتی‌سمی مقدور نبود. مطالعات بیشتر با تعداد کافی بیمار برای تعیین تاثیر نوع بیماری روی تغییرات الکتروفیزیولوژی در گروه‌های سنی مشابه بایستی مدنظر قرار گیرد.

نتیجه‌گیری

این مطالعه نشان داد که حداقل زمان لازم برای ایجاد ضعف دیافراگم در بیماران کورتیکال تحت ونتیلاسیون مکانیکی با علل متعدد در بخش مراقبت‌های ویژه ۱۲ روز می‌باشد و با افزایش زمان میزان بروز تغییرات الکتروفیزیولوژیک افزایش می‌یابد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه برای اخذ درجه دکتری حرفه‌ای رشته پزشکی بود. بدین وسیله از خانم دکتر سولماز شعاع اهری و سایر کارکنان بخش‌های مراقبت‌های ویژه و الکترودیآگنوستیک که ما را یاری نمودند؛ تشکر و قدردانی می‌شود.

حالت استراحت قرار داشته باشد؛ احتمال ایجاد سریع آتروفی و ضعف عضلانی بیشتر خواهد بود (۱۵ و ۱۶). مطالعه‌ای در اسپانیا روی ۶۴ بیمار تحت تهویه مکانیکی انجام شد و در ۳۴ بیمار هنگام شروع مرحله جداسازی آنان از ونتیلاتور، با الکتروفیزیولوژی نورومیوپاتی کورتیکال دیده شد و پروسه جداسازی در این گروه نسبت به گروه بدون این عارضه کاملاً طولانی (۱۵ روز در مقابل ۲ روز) بود. از سوی دیگر شکست جداسازی و در نهایت انجام تراکتوستومی به خاطر عدم توانایی قطع تهویه مکانیکی در گروه نورومیوپاتی بیشتر از گروه بدون این عارضه (۲۷ در مقابل ۳) بود. نورومیوپاتی ناشی از بیماری کورتیکال تنها عامل مستقل برای پیش‌بینی شکست پروسه جداسازی بیمار از ونتیلاتور در آنالیزهای منطقی متعدد می‌باشد (۱۷).

بر اساس نتایج این مطالعه، حداقل مدت زمان لازم برای ایجاد ضعف دیافراگم در بیماران تحت ونتیلاسیون مکانیکی بین ۱۲ تا ۲۰ روز بود؛ ولی این مطالعه دارای محدودیت‌هایی نیز می‌باشد که اشاره به آنها ضروری است: الف) این مطالعه در بخش‌های مراقبت ویژه‌ای انجام شد که عوامل مداخله‌گر نظیر هیپرگلیسمی، اختلالات الکتrolیتی و سپتی‌سمی به سرعت شناسایی و درمان می‌شوند. از سوی دیگر استفاده از داروهای هیپنوتیک و شل‌کننده جزء جدایی‌ناپذیر این واحدها بوده و بایستی مطالعات استاندارد شده بر اساس این عوامل مداخله‌گر در آینده مدنظر قرار گیرند. ب) دانش

References

1. de Jonghe B, Lacherade JC, Sharshar T, Outin H. Intensive care unit-acquired weakness: risk factors and prevention. Crit Care Med. 2009 Oct;37(10 Suppl):S309-15.
2. De Jonghe B, Lacherade JC, Durand MC, Sharshar T. Critical illness neuromuscular syndromes. Neurol Clin. 2008 May; 26(2):507-20.
3. Lacomis D, Petrella JT, Giuliani MJ. Causes of neuromuscular weakness in the intensive care unit: a study of ninety-two patients. Muscle Nerve. 1998 May;21(5):610-7.
4. Hund E, Genzwürker H, Böhler H, Jakob H, Thiele R, Hacke W. Predominant involvement of motor fibres in patients with critical illness polyneuropathy. Br J Anaesth. 1997 Mar;78(3):274-8.
5. Berek K, Margreiter J, Willeit J, Berek A, Schmutzhard E, Mutz NJ. Polyneuropathies in critically ill patients: a prospective evaluation. Intensive Care Med. 1996 Sep;22(9):849-55.
6. Bolton CF. Sepsis and the systemic inflammatory response syndrome: neuromuscular manifestations. Crit Care Med. 1996 Aug; 24(8):1408-16.
7. De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur JP, Authier FJ, Durand-Zaleski I, Boussarsar M, et al. Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. JAMA. 2002 Dec 11; 288(22):2859-67.
8. Deem S, Lee CM, Curtis JR. Acquired neuromuscular disorders in the intensive care unit. Am J Respir Crit Care Med. 2003 Oct 1;168(7):735-9.
9. Lefaucheur JP, Nordine T, Rodriguez P, Brochard L. Origin of ICU acquired paresis determined by direct muscle stimulation. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006 Apr;77(4):500-6.
10. De Jonghe B, Bastuji-Garin S, Sharshar T, Outin H, Brochard L. Does ICU-acquired paresis lengthen weaning from mechanical ventilation? Intensive Care Med. 2004 Jun;30(6):1117-21.

11. Leijten FS, Harinck-de Weerd JE, Poortvliet DC, de Weerd AW. The role of polyneuropathy in motor convalescence after prolonged mechanical ventilation. *JAMA*. 1995 Oct 18; 274(15):1221-5.
12. Zifko UA, Zipko HT, Bolton CF. Clinical and electrophysiological findings in critical illness polyneuropathy. *J Neurol Sci*. 1998 Aug 14;159(2):186-93.
13. De Jonghe B, Bastuji-Garin S, Durand MC, Malissin I, Rodrigues P, Cerf C, et al. Respiratory weakness is associated with limb weakness and delayed weaning in critical illness. *Crit Care Med*. 2007 Sep;35(9):2007-15.
14. Anzueto A, Peters JI, Tobin MJ, de los Santos R, Seidenfeld JJ, Moore G, et al. Effects of prolonged controlled mechanical ventilation on diaphragmatic function in healthy adult baboons. *Crit Care Med*. 1997 Jul;25(7):1187-90.
15. Edgerton VR, Barnard RJ, Peter JB, Maier PA, Simpson DR. Properties of immobilized hind-limb muscles of the Galago senegalensis. *Exp Neurol*. 1975 Jan;46(1):115-31.
16. Booth FW, Kelso JR. Production of rat muscle atrophy by cast fixation. *J Appl Physiol*. 1973 Mar;34(3):404-6.
17. Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R, García-Garmendía JL, Madrazo-Osuna J, Ortiz-Leyba C. Effect of critical illness polyneuropathy on the withdrawal from mechanical ventilation and the length of stay in septic patients. *Crit Care Med*. 2005 Feb; 33(2):349-54.

Original Paper

Evaluation of the diaphragmatic myopathy onset time among mechanically ventilated patients

Ghaffary MR (MD)^{*1}, Airemlou H (MD)², Taghizadieh A (MD)³

¹Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Tuberculosis and lung Diseases Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran. ²Associate Professor, Department of Neurology, Neurology Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran. ³Assistant Professor, Department of Emergency Medicine, Tuberculosis and lung Diseases Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.

Abstract

Background and Objective: Critical illness diaphragmatic neuromyopathy are significant causes of weakness, morbidity and prolong mechanical ventilation among critically ill patients under mechanical ventilation. It is important determine the true initial time of neuromyopathic changes associated with critically ventilated patients. Based on new electrodiagnostic studies, electrophysiological studies of diaphragm and phrenic nerve, as an important muscle and nerve in ventilation, compared with other evaluating methods, have specific importance. This study was done to evaluate of the diaphragmatic myopathy onset time among mechanically ventilated patients using electrophysiological method.

Materials and Methods: This descriptive study was performed on 56 mechanically ventilated patients in intensive care unit without primary neuromuscular disease in Tabriz Imam Khomeini hospital in West of Iran between 2004-06 years. Electromyography (EMG) and nerve conduction velocity test were performed in the 4th and then in 4 days intervals.

Results: In 56 patients EMG and NCV performed at 4 and 8 days after mechanical ventilation, none of them had any evidence in favor of diaphragmatic myopathy. During the course of study, EMG were done on 24 patients in 12th days, that in three of them (12.5%), mild myopathy were reported. From 18 patients, considered in 16th days, only five (31.25%) of them showed mild myopathy. From 10 (100%) reminder patients, in 20th day, all of them had mild to moderate myopathy.

Conclusion: According to these results, minimum duration of the diaphragmatic weakness onset time in mechanically ventilated patients with diverse causes in general critical care ward were 12 days and increased with prolonged time of mechanical ventilation.

Keywords: Diaphragmatic neuromyopathy, Diaphragm muscle, Electromyography, Mechanical ventilation, nerve conduction velocity

* **Corresponding Author:** Ghaffary MR (MD), E-mail: mohammadrezaghaffary@gmail.com

Received 28 April 2009 Revised 12 September 2010 Accepted 16 October 2010