脳血管障害における術中経頭蓋 MEP モニタリングの有用性

田中 聡¹, 岩本 和久¹, 鷺内 隆雄¹, 小林 郁夫¹
高梨 淳子², 藤井 清孝³, 氏家 弘⁴

Efficacy of Intraoperative Transcranial Motor Evoked Potential Monitoring in Cerebro-vascular Disease

Satoshi TANAKA, M.D., Ph.D.,¹ Kazuhisa IWAMOTO, M.D.,¹ Takao SAGIUCHI, M.D.,¹
Ikuo KOBAYASHI, M.D., Ph.D.,¹ Junko TAKANASHI, Ph.D.,² Kiyotaka FUJII, M.D., Ph.D.,³
and Hiroshi UJIE, M.D., Ph.D.⁴

Department of ¹Neurosurgery and ²Clinical Laboratory, The Kitasato Institute Medical Center Hospital, Kitamoto, ³Department of Neurosurgery, Kitasato University School of Medicine, Sagami-hara, and ⁴Department of Neurosurgery, Neurological Institute, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

Summary: We clinically examined the efficacy of motor evoked potential (MEP) by transcranial high-voltage electrical stimulation for intraoperative monitoring in cerebro-vascular disease. In 49 neurosurgical operations for cerebro-vascular disease, transcranial MEP (TCMEP) was recorded by 300–1000 V bipolar stimulation using the screw electrodes with the anode on the affected side. Surface electrodes for electromyographic responses were placed on the bilateral abductor pollicis brevis (APB) and bilateral abductor hallucis (AH) muscles. To remove effects of muscle relaxants on TCMEP, compound muscle action potential (CMAP) by supra-maximum stimulation of the median nerve 2 seconds after transcranial stimulation was recorded in 30 recent operations.

In all 40 operations under propofol anesthesia and 6 among 7 cases under volatile anesthesia, MEP was successfully recorded. Postoperative motor paresis occurred in 6 limbs of 4 patients among 54 limbs of 30 patients who had received TCMEP compensated by CMAP by peripheral nerve stimulation and all compensated relative amplitude indexes (CRAIs) of these 6 limbs were less than 0.2. In contrast, in all 48 limbs of 26 patients who had no postoperative motor dysfunction, CRAI had been more than 0.2.

These results suggest that our intraoperative TCMEP monitoring by relatively low-voltage (300–400 V) stimulation and compensated by CMAP after peripheral nerve stimulation was safe, easy (no need to expose the motor cortex), relatively accurate and less invasive, and useful especially in cerebro-vascular disease, which often requires a temporary occlusion of the cerebral arteries.

Key words:

- motor evoked potential
- transcranial stimulation
- compound muscle action potential
- cerebrovascular disease
- amplitude

Surg Cereb Stroke
(Jpn) 32: 431–436, 2004

¹北里研究所メディカルセンター病院 脳神経外科, ²同 中央検査科, ³北里大学医学部 脳神経外科, ⁴東京女子医科大学脳神経センター 脳神経外科 (受稿日 2004. 6. 28) [連絡先: 〒364-8501 埼玉県北本市荒井 6-100 北里研究所メディカルセンター病院 脳神経外科 田中 聡] [Mailing address: Satoshi TANAKA, M.D., D.M.Sci., Department of Neurosurgery, The Kitasato Institute Medical Center Hospital, 6-100 Arai, Kitamoto, Saitama 364-8501, Japan]

はじめに

脳血管障害の手術においては、脳動脈瘤クリッピング手術におけるテンポラリークリップの使用に代表されるような一時的な脳血流遮断を行うことが多く、術中の神経学的機能、とくに運動機能のモニタリングが行われることが好ましいと考えられる¹⁴⁾。運動誘発筋電位モニタリング(MEP)には運動野を直接刺激するもの(D-MEP)と経頭蓋的な高電圧刺激によるもの(TCMEP)がある⁴⁾⁹⁾。D-MEPは、精度は高いが麻酔の影響を受けやすく、容易ではない⁷⁾。これに対して、TCMEPは吸入麻酔下でも一応は可能で、電極の位置が厳密でなくても導出可能で、同時に四肢すべてのモニタリングも可能(前交通動脈瘤手術などに有用)であり、特に脳血管障害の手術における血流遮断時の運動機能モニタリングに有用であると考えられる⁸⁾¹³⁾。脳血管障害の手術におけるTCMEPのわれわれの経験を報告し、その問題点と対策を考察する。

対象および方法

2002年1月より、2004年6月までに脳血管障害に対する手術49回を対象とし、TCMEPモニタリングを行った。手術の内訳は、脳動脈瘤クリッピング手術36例、浅側頭動脈-中大脳動脈吻合術8回、血腫除去術2回、頸動脈血栓内膜除去術2回、脳動静脈奇形摘出術1回であった。麻酔法はpropofol¹⁾による静脈内麻酔が42回、吸入麻酔が7例であった。筋弛緩剤は臭化ベクロニウム1mg/kgを気管内挿管時のみの投与とし、以降は原則として追加投与は行わないこととしている。TCMEPはスクリー電極を用い、国際10-20システムのC3、C4より1-2cm前方を原則とし、症例により開頭部位を避けてできるだけ運動野に近い部位に設置した¹⁴⁾。マルチパスD185(Digitimer社)により患側を陽極として300-1000V、ISI 2ms、train 5¹⁰⁾、duration 0.2msの条件で刺激を行った。短母指外転筋または小指外転筋、母趾外転筋より皿電極にてNeuropack-4またはMEB2200(ともに日本光電工業)を用いて筋電位を記録した。開頭手術では開頭前後の経頭蓋刺激の変化を差し引くために、TCMEPは開頭後より開始し、硬膜内操作終了までの経時的モニタリングとして用いた。なお、初期の症例では、刺激電圧は600Vとし、導出電極は四肢に設置していたが、その後、刺激電圧は300Vから400Vに下げて、症例により注目側の上下肢のみから導出を行っている。

最近の30回では、注目側の正中神経に刺激電極を設置して、各経頭蓋刺激の2秒後に正中神経の刺激を行い、compound muscle action potential (CMAP)の波形を得た。正中神経の刺激は、手術開始時に20-50mAで最大振幅が

得られるsupra-maximumの値を探索し、その刺激強度によるCMAPの振幅を各経頭蓋刺激時に測定することにより、麻酔薬や筋弛緩剤の影響を補正している¹²⁾。TCMEPの振幅の、開頭直後のTCMEPの振幅に対する割合をrelative amplitude index (RAI)とし、それぞれの振幅をその2秒後の末梢正中神経刺激CMAPの振幅で割った補正値の比をcompensated RAI (CRAI)とした。RAIおよびCRAIの値は、Neuropack MEB 2200のPersonal computerにて瞬時に計算でき、リアルタイムで術者への助言が可能であった。

結 果

TCMEPモニタリングに用いた刺激電圧は、600Vが9例、500Vが4例、400Vが21例、340Vが1例、300Vが12例であった。刺激による体動は、300-400V刺激では軽微なものであったが、経頭蓋刺激を行う際には原則として脳へは、はずすようにした。経頭蓋高電圧刺激による合併症は認められなかった。

TCMEP 49回中、まったく導出が不能であったものは2例のみであり、導出率は95.8%であった。導出不能であったうちの1例は吸入麻酔下で行った、浅側頭動脈-中大脳動脈吻合術であり、1000Vまで電圧を上げたがMEPは導出できなかった。この症例は術前に行った磁気刺激においてもMEPは記録できなかった。もう1例は、propofol麻酔下であったが、SAHに伴う左シルビウス裂内血腫により術前より強い右片麻痺のあった症例である。術前より麻痺が認められたのは、この症例を含む3例であり、それらのうち術後に麻痺の回復が認められた術後急性硬膜外血腫の1例では下肢のRAI 3.2と著明な改善を認めた。術後に新たに麻痺をきたしたものは、5例7肢であり、RAIは全7肢において0.3未満に低下した。

末梢正中神経刺激CMAPによる振幅の補正を経時的に行った30回54肢のRAIおよびCRAIをTable 1に示した。30例中、術後に麻痺が認められた症例は4例6肢であり、うち2例4肢ではMEPの完全消失を認め、残り2例2肢のCRAIは0.2未満であった。これに対して、術前後に運動機能の変化を認めなかった26例48肢では、CRAIは全例0.2以上であった。また、術中の一時血流遮断により一時的にCRAIが0.2未満に低下した症例が2例あったが、血行再開によりCRAIも0.2以上に回復し、術後に麻痺を認めなかった。われわれの現在までの経験では、手術終了時にCRAIが0.2以上に回復していれば、術後に麻痺を生じることはなかった。

〈症例14〉10歳、女児。もやもや病に対する左浅側頭動脈-中大脳動脈吻合術を行った。30分間の左中大脳動脈の血行遮断からの血流再開直後にRAIの0.19までの低下

Table 1 Summary of transcranial motor evoked potential monitoring compensated by peripheral nerve stimulation on cerebrovascular disease*

No.	Age	Sex	Diagnosis	Operation	Anesthesia	Limb	Preoperative motor palsy	Transcranial stimulation	Peripheral stimulation	RAI	CRAI	Postoperative motor palsy
1	78	M	SAH, Basilar bifurcation AN	clipping	P	L.Upper	—	600V	20mA	0.12	0.27	—
						L.Lower	—			0.61	1.32	—
2	43	F	SAH, R.MCA AN	clipping	P	L.Upper	—	400V	20mA	1.18	1.22	—
						L.Lower	—			0.80	0.83	—
3	75	M	Acom AN	clipping	P	L.Upper	—	300V	20mA	0.87	0.87	—
						L.Lower	—			0.84	0.84	—
4	68	M	R.putaminal hemorrhage	endoscopic evacuation	S	L.Upper	+	500V	20mA	2.42	1.09	+
						L.Lower	+			3.31	1.48	+
5	70	F	SAH, R.IC-Pcom AN	clipping	P	L.Upper	—	300V	46mA	3.32	0.94	—
						L.Lower	—			1.50	1.63	—
6	46	M	SAH, Acom and L. MCA AN	clipping	P	R.Upper	—	300V	20mA	0.85	0.92	—
7	25	M	Moyamoya disease	R. STA-MCA anastomosis	P	L.Upper	—	300V	20mA	0.52	0.52	—
						L.Lower	—			1.29	1.38	—
8	41	F	R.MCA AN	clipping	P	L.Upper	—	500V	25mA	0.90	1.00	—
						L.Lower	—			1.05	1.19	—
9	58	M	Acom AN	clipping	P	L.Lower	—	500V	20mA	1.10	1.06	—
10	70	M	Bilateral IC Stenosis	R. carotid endoarterectomy	P	L.Upper	—	300V	20mA	0.85	0.71	—
						L.Lower	—			0.82	0.69	—
11	70	F	SAH, LMCA AN	clipping	P	R.Upper	—	600V	45mA	3.91	5.23	—
12	48	F	Bilateral MCA occlusion	R. STA-MCA anastomosis	P	L.Upper	—	600V	25mA	3.94	2.30	—
						L.Lower	—			3.54	2.07	—
13	49	M	Moyamoya disease	L. STA-MCA double anastomosis	P	R.Upper	—	340V	25mA	0.35	0.54	—
						R.Lower	—			0.50	0.78	—
14	10	F	Moyamoya disease	L. STA-MCA anastomosis	P	R.Upper	—	400V	20mA	0.59	2.35	—
						R.Lower	—			0.19	0.74	—
15	49	M	Moyamoya disease	L. STA-MCA anastomosis	P	R.Upper	—	400V	25mA	0.61	0.67	—
						R.Lower	—			0.96	1.06	—
16	59	M	SAH, Acom AN	clipping	S	L.Upper	—	400V	50mA	0.13	3.49	—
17	53	F	SAH, Acom AN	clipping	P	R.Upper	—	400V	25mA	0.72	1.51	—
						R.Lower	+			0.84	1.75	+
18	64	M	SAH, Acom AN	clipping	P	L.Upper	—	400V	25mA	0.52	0.53	—
						L.Lower	—			0.93	0.94	—
19	70	M	Bilateral IC Stenosis	L. carotid endoarterectomy	P	R.Upper	—	400V	25mA	1.29	0.23	—
						R.Lower	—			2.52	0.44	—
20	45	F	SAH, LMCA AN	clipping	P	R.Upper	—	400V	40mA	3.91	1.13	—
21	60	F	SAH, LMCA AN	clipping	P	R.Upper	—	400V	25mA	1.13	1.37	—
						R.Lower	—			1.14	1.38	—
22	54	M	Acom AN	clipping	P	R.Upper	—	400V	25mA	1.07	1.10	—
						R.Lower	—			1.00	1.02	—
23	66	F	SAH, LMCA AN	clipping	P	R.Upper	—	400V	25mA	1.12	1.12	—
						R.Lower	—			0.36	0.36	—
24	45	F	R.IC-bifurcation AN	clipping	P	L.Upper	—	400V	25mA	1.28	1.25	—
						L.Lower	—			0.44	0.43	—
25	66	F	L.ACA AN	clipping	P	R.Upper	—	400V	25mA	0.88	0.95	—
						R.Lower	—			0.26	0.28	—
						L. Upper	—			0.44	0.47	—
26	72	F	L. IC-Pcom AN	clipping	P	R.Upper	—	400V	25mA	0.66	0.55	—
						R.Lower	—			1.44	1.21	—
27	58	F	Basilar bifurcation AN	clipping	P	L.Lower	—	300V	20mA	0.24	0.19	+
28	78	F	SAH, L.IC-Pcom AN	clipping	P	R.Upper	—	400V	25mA	0.00	0.00	+
						R.Lower	—			0.00	0.00	+
29	79	F	SAH, L.IC-PC AN	clipping	P	R.Upper	—	400V	50mA	0.00	0.00	+
						R.Lower	—			0.00	0.00	+
30	66	F	L.ACA AN	clipping	P	L. lower	—	400V	25mA	0.10	0.11	+

*M, male; F, female; SAH, subarachnoid hemorrhage; AN, aneurysm; MCA, middle cerebral aneurysm; Acom, anterior communicating artery; R., right; ; IC, internal carotid artery; Pcom, posterior communicating artery; L., left; PC, posterior cerebral artery; STA, superficial temporal artery; P, propofol; S, sevoflurane; RAI, relative amplitude index; CRAI, compensated RAI.

Fig. 1 Case 14 in Table 1. A 10-year-old girl who had had bilateral Moyamoya disease was received the left superficial temporal artery—middle cerebral artery (MCA) anastomosis. The motor evoked potential (TCMEP) by 400V transcranial stimulation before (A) and after (B) the temporary occlusion of MCA for 30 minutes showed a marked decreasing of the amplitude of MEP during anastomosis. The relative amplitude index (RAI) of the right lower limb before and after the anastomosis was 0.19. In contrast, the RAI compensated by the compound muscle action potential after the right median nerve stimulation in 20 mA was 0.74 and motor palsy did not happen after the operation. The decrease in the amplitude of MEP seemed to be attributable to the additional administration of muscle relaxant. APB, abductor pollicis brevis; AH, abductor hallucis; CMAP, compound muscle action potential.

が認められたが、CRAIは0.74であった。術後、運動機能障害は認めていない(Fig. 1)。

〈症例28〉78歳女性。突然の頭痛、意識消失にて救急車にて当院来院。CT上Fisher Group IIIのSAHを認めた。来院時GCS 14点で、麻痺はなく、SAH Grade II (WFNS)の診断であった。脳血管撮影にて、左内頸動脈—後交通動脈分岐部に脳動脈瘤を認め、後交通動脈は、動脈瘤のdomeから出ているようであった。椎骨動脈撮影では左後大脳動脈の描出は不良であった(Fig. 2)。Day 3に左pterional approachにてクリッピング手術を行った。術中、脳動脈瘤からの出血があり、やむを得ず後交通動脈を犠牲にしたクリッピングを行った。クリッピング直後よりTCMEPの消失を認め、回復は認められなかった。術後、左後大脳動脈灌流域に脳梗塞をきたし、右痙性不全片麻痺が認められた(Fig. 3)。

考 察

MEPは、脳神経外科手術において最も必要なモニタリングであると考えられるが、一般に導出が困難であり、あまり広く行われてはいなかった⁴⁾。そこで、全身麻酔下でも比較的容易に記録できる体性感覚誘発電位(somatosen-

sory evoked potential, SEP)を用いて、運動機能のモニタリングの代用とする試みが行われてきた³⁾。しかし、SEPの変化がなくても術後に麻痺が生じることが経験されるにつれ、やはり術中MEPのモニタリングの必要性が認識されてきた⁶⁾。

最近、propofol麻酔の使用¹⁾やTrain刺激法の開発¹⁰⁾により、術中モニタリングは大きな進歩を遂げ、現在多くの施設において運動野直接刺激によるMEPの記録が可能になってきている⁴⁾⁷⁾。しかしながら、運動野の直接刺激によるMEPは、麻酔薬や筋弛緩剤濃度の影響を受けやすく、Train刺激が行える特殊な刺激装置を必要とすること¹⁰⁾、刺激の繰り返しによる術後一過性の麻痺を生じるなどの問題がある⁵⁾。また、運動野を露出するか、または電極を盲目的に硬膜下に滑り込ませる操作が必要である⁷⁾。脳圧の高いくも膜下出血の急性期には電極を運動野まで滑り込ませることは容易でなく、もやもや病のようにleptomeningeal anastomosisが存在する場合には、これを損なう危険がある。また、上肢運動野の同定は必ずしも容易ではなく、長時間を要することもある⁴⁾。

これに対して、TCMEPは比較的廉価で入手しやすい刺激装置さえあれば、安全・簡便で、運動野を不必要に露出

Fig. 2 Case 28 in Table 1. A 78-year-old woman complained a severe headache. Computed tomography (CT) scan on admission showed the diffuse subarachnoid hemorrhage (*upper left*). Her carotid angiogram disclosed a left internal carotid artery—posterior communicating (Pcom) artery aneurysm. The left Pcom artery was completely arisen from the dome of the aneurysm (*upper right*, lateral view). The vertebral angiogram scarcely showed the bilateral posterior cerebral artery (*lower right*, lateral view; *lower right*, anterior-posterior view).

Fig. 3 Transcranial motor evoked potential (TCMEP) of Case 28 in Table 1 at the beginning of the microsurgical procedure (*left*, A), immediate after the clipping (*left*, B), and the end of the operation (*left*, C). During the clipping, the left posterior communicating artery had sacrificed due to the rupture of the aneurysm. The both TCMEP in the right upper limb (*upper* A, B, C) and the right lower limb (*lower* A, B, C) response completely disappeared by the clipping. Immediate postoperative CT scan disclosed the cerebral infarction in the territory of the left posterior cerebral artery (*right*). APB, abductor pollicis brevis; AH, abductor hallucis.

したり、危険を冒して硬膜下電極を挿入する必要がなく、刺激の繰り返しによる麻痺の発現もなく、吸入麻酔下でも一応の導出が可能などの利点がある⁹⁾¹¹⁾¹⁸⁾。また、特に直接刺激の場合と異なり左右両側や上下肢両方のMEPの同時モニタリングが可能であり、脳血管障害の中では、下肢優位な片麻痺や両側の麻痺を生じる可能性がある前交通動脈瘤の手術などにおいて、特に有用であると考えられる¹⁴⁾。

一方、TCMEPに関しては、刺激時の体動や被刺激部位のあいまいさ、筋電図波形の振幅・潜時の評価の困難さが以前より問題点としてあげられている²⁾¹³⁾。被刺激部位に関しては、960 Vという高い電圧で刺激した結果、TCMEPの誘発電位発生源が脳幹部であるという説もある¹⁶⁾。われわれは、TCMEPの刺激電圧を下げることににより、しだいに陽極側と同側上下肢の筋電図が消失し、同側では運動野の直接刺激に類似した波形・潜時が得られることを示し、刺激電圧を下げることににより、より運動野に近い部分が刺激されることを報告した¹⁵⁾。また、刺激時の体動も300-400 Vでは大幅に軽減される。さらに、今回われわれが経験した症例中、術前または術後に運動障害のあった症例において、MEPの変化と臨床的所見の変化の一致が認められた。

TCMEPの刺激電圧を下げることににより、従来行ってきた対側の振幅との比較が困難になる。しかし、われわれの行っている末梢正中神経刺激によるCMAPによる補正を行えば、対側との比較を行わなくても波形の定量的評価が可能になる¹²⁾。MEPの振幅の評価に関して、Morotaら¹¹⁾、Zhouら¹⁸⁾、Yamamotoら¹⁷⁾は、振幅の50%以上の低下を有意としている。MEPの振幅は麻酔深度や筋弛緩剤の血中濃度により変動すると考えられ、特に比較的長時間に亘ることが多い脳神経外科手術においては、常に振幅50%の低下が有意であるとは考えにくい。われわれは特に末梢刺激CMAPによる補正を行った30症例では、術後に麻痺を生じた4症例6肢は全例CRAI 0.2未満であり、術前後を通じて運動機能の不可逆的变化を生じなかった26症例48肢のCRAIはすべて0.2以上であった。すなわち、術後に麻痺を認めたのにもかかわらずCRAIが0.2以上であったfalse negativeは現在までに1例もなく、CRAI 0.2未満を有意とした場合の錐体路機能の変化に対するTCMEPの感度は100%であった。また、false positive、すなわち機能低下がなくてもCRAIの0.2未満の低下が認められたものも1例もなく、特異度も100%であった。われわれは、CRAI 0.2を不可逆的な運動機能障害が生じる閾値と考えて、脳血管障害の手術における一時的血行遮断の際に参考にしていく。

文 献

- 1) Biebuyck JF: Propofol. An update on its clinical use. *Anesthesiology* 81: 1005-1043, 1994
- 2) Burke D, Hicks RG: Surgical monitoring of motor pathways. *J Clin Neurophys* 15: 194-205, 1998
- 3) Gentili F, Loughheed WM, Yamashiro K, et al: Monitoring of sensory evoked potentials during surgery of skull base tumors. *Can Neurol Sci* 12: 336-340, 1985
- 4) Kaneko M, Fukamachi A, Sasaki H, et al: Intraoperative monitoring of the motor function: experimental and clinical study. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 42: 18-21, 1988
- 5) Kombos T, Suess O, Ciklatekerlio O, et al: Monitoring of intraoperative motor evoked potentials to increase the safety of surgery in and around the motor cortex. *J Neurosurg* 95: 608-614, 2001
- 6) Lesser RP, Raudzens P, Lüders H, et al: Postoperative neurological deficits may occur despite unchanged intraoperative somatosensory evoked potential. *Ann Neurol* 19: 22-25, 1986
- 7) Levy WJ: Clinical experience with motor and cerebellar evoked potential monitoring. *Neurosurgery* 20: 169-182, 1987
- 8) MacDonald DB: Safety of intraoperative transcranial electrical stimulation motor evoked potential monitoring. *J Clin Neurophysiol* 19: 416-429, 2002
- 9) Merton PA, Morton HB: Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature* 285: 227, 1980
- 10) Mochida K, Shinomiya K, Komori H, et al: A new method of multisegment motor pathway monitoring using muscle potentials after train spinal stimulation. *Spine* 20: 2240-2246, 1995
- 11) Morota N, Deletis V, Constantini S, et al: The role of motor evoked potentials during surgery for intramedullary spinal cord tumors. *Neurosurgery* 41: 1327-1336, 1997
- 12) Ronner SF: Neurosurgical applications for intraoperative stimulation. *Int Anesthesiol Clin* 28: 174-179, 1990
- 13) Rothwell J, Burke D, Hicks RG, et al: Transcranial electrical stimulation of the motor cortex in man: further evidence for the site of activation. *J Physiol* 481: 243-250, 1994
- 14) Szelenyi A, Bueno de Camargo A, et al: Neurophysiological criteria for intraoperative prediction of pure motor hemiplegia during aneurysm surgery. Case report. *J Neurosurg* 99: 575-578, 2003
- 15) 高梨淳子, 田中 聡: 脳神経外科術中モニタリングとしての経頭蓋高電圧 MEP の有用性. 臨床神経生理 32: 4-11, 2004
- 16) 山本隆充, 片山容一, 深谷 親, ほか: 大脳皮質運動領の直接刺激法と経頭蓋刺激法による下降性脊髄誘発電位の比較. 臨床脳波 40: 162-166, 1998
- 17) Yamamoto T, Katayama Y, Nagaoka T, et al: Intraoperative monitoring of the corticospinal motor evoked potential (D-wave): Clinical index for postoperative motor function and functional recovery. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 44: 170-182, 2004
- 18) Zhou HH, Kelly PJ: Transcranial electrical motor evoked potential monitoring for brain tumor resection. *Neurosurgery* 48: 1075-1081, 2001