

## KRŪTINĖS CHIRURGIJA

### Vaikų kvėpavimo trakto įgimtos cistinės displazijos

Stanislovas Jonas Maknavičius, Gintas Pošiūnas, Sigitas Strupas  
Vilniaus universiteto Vaikų ligoninės Vaikų chirurgijos centras

**Raktažodžiai:** bronchogeninės cistos, įgimtos plaučių displazijos, įgimtos plaučių ligos.

**Santrauka.** Įgimtų respiratorinio trakto cistinių displazijų gydymas ir diagnostika yra sudėtingesnė negu įgytų bronchų-plaučių ligų gydymas. Dėl ūminio kvėpavimo distreso tenka gydyti 20 proc. naujagimių.

**Darbo tikslas.** Apžvelgti kvėpavimo organų cistinių displazijų diagnostiką bei chirurginio gydymo rezultatus.

**Medžiaga ir metodai.** 1990–2002 m. dėl įgimtų kvėpavimo organų cistinių displazijų tirta ir gydyta 30 ligonių. Išanalizuoti klinikiniai požymiai, diagnostikos metodai, indikacijos operacijai bei chirurginio gydymo rezultatai.

**Rezultatai.** Operavome 18 berniukų ir 12 mergaičių. Operuotų vaikų amžius: 6 naujagimiai, 8 – kūdikiai, 3 – vaikai nuo 1 iki 3 metų. Nuo 7 iki 15 metų operavome 13 vaikų. Lobektomija atlikta 13 ligonių. Segmentektomija – 1, cistų ekstirpacija – 14 vaikų, torakoskopija – 1, angiografija – 1 vaikui. Nemirė nė vienas ligonis. Gretutinių ligų radome 16 ligonių.

**Išvados.** Kvėpavimo organų įgimtos cistinės displazijos – sunki naujagimių ir vaikų kvėpavimo organų liga, sukelianti kvėpavimo distresą. Dėl gyvybei grėsmingo distreso, infekavimosi ir galimos malignizacijos radikalus gydymas yra chirurginis. Antenatalinė kvėpavimo organų cistinių displazijų diagnostika įgalintų neonatologą ir chirurgą suteikti pagalbą kūdikiui gimus, nes 20 proc. atvejų ši pagalba būtina pirmomis kūdikio gyvenimo valandomis ir dienomis.

#### Įvadas

Trachėjos, plaučių-bronchų įgimtos cistinės displazijos retesnės negu įgytos šių organų ligos, tačiau įgimtų cistinių kvėpavimo organų ligų diagnostika bei gydymas sudėtingesni negu įgytų ligų (1–3).

Kvėpavimo organų sistema formuojasi iš pirminės žarnos ventralinės dalies, užuomazga susiformuoja 3–4-tą nėštumo savaitę. Kritinis momentas virškinimo ir kvėpavimo traktų formavimosi procese yra 6 embriono gyvenimo savaitė, kuomet atsiskiria virškinimo traktas nuo kvėpavimo trakto (septacijos periodas). Jeigu neįvyksta visiška septacija, kūdikis gimsta su ezofagotrachėjine fistule, trachėjos arba stemplės atrezija, gali visiškai nebūti pertvaros tarp stemplės ir trachėjos. Letalios displazijos – abiejų plaučių agenezija, trachėjos agenezija arba atrezija, generalizuota tracheomalacija, trachėjos generalizuota stenozė (4–7).

Cistinėms kvėpavimo trakto displazijoms priskiriamos tarpuplautyje esančios paratrachėjinės cistos (taip pat trachėjos duplikacijos divertikulinės formos), hilarinės ir bifurkacinės cistos, bronchinės, ezofaginės cistos su respiratorinio trakto epitelium (5, 6, 8–11).

Kita respiratorinio trakto cistinių displazijų grupė – tai ektopinio tracheobronchinio audinio dariniai stemplės sienoje, perikarde, krūtinkaulio rankenos srityje, raktikaulinėse srityse, kakle už *m. sternocleidomastoideus*, pažandinėse srityse (2, 6, 7, 10, 12). Kliniškai – tai pasireiškia užčiuopiamu naviku, pūliniu, uždegimu, o histologiškai – plaučių-bronchų audinio, kremzlinių žiedų fragmentų susiformavimu. Šiuose dariniuose bronchinis epitelis su liaukomis gali sekretuoti, susiformuoja cistiniai dariniai. Prasidėjus infekcijai, formuojasi abscesai, flegmonos, kurios kartais iš kallo nusileidžia į tarpuplautį.

Trečia grupė yra įgimtos plaučių cistos. Jos būna: bronchiolinės, išklotos virpamojo epitelio, prisipildžiusios sekreto. Cistinės bronchektazijos turėtų būti traktuojamos kaip dauginės bronchiolinės cistos.

Kita grupė – alveolinės cistos, išklotos alveolinio (kubinio) epitelio. Alveolinės cistos pripildytos oro, jos sienose nėra raumeninių, kremzlinių elementų, nėra distalinio dujų pasažo iš jų. Šio tipo displazijos būna solitarinės arba dauginės. Cistinė emfizema priskiriama prie alveolinių plaučių cistų (1, 13–15).

Solitarinės cistos dažniausiai periferinės, turinčios

drenažinį bronchą ir dažnai didelės, užimančios didelę krūtinės ertmės dalį ir spaudžiančios plaučio parenchimą (10, 15). Šio tipo cistos, skilties emfizema ir pneumotoraksas yra pagrindinės plaučių displazijos, dažniausiai sukeliančios ūminį sunkų kvėpavimo distresą, kuomet jau reikia skubios operacijos. Intrauterinė šių displazijų diagnostika padėtų neonatologams ir vaikų chirurgams pasiruošti naujagimio gydymui, operacijai (13, 14, 16).

Endotelinių cistų etiopatogenezė susijusi su limfektazijų susiformavimu plaučių audinyje ir tarpuplaučiuje. Tiriant rentgenologiškai matomas adenomatozinės cistos šešėlis. Tik histologiniu tyrimu nustatoma displazijos rūšis (17).

Mezotelinės cistos išklotos mezotelio – tai plaučio parenchimoje, tarpuskiltiniame tarpe nuklydęs pleuros fragmentas, iš kurio susiformuoja cista (15).

Plaučio adenomatozinė cistozė (adenomatozinė hamartoma) priklauso kvėpavimo organų cistinių displazijų grupei, dažniausiai apimanti skiltį, cistų sienos išklotos cilindrinio skvamozinio epitelio ir kliniškai pasireiškianti sunkiu kvėpavimo distresu, tarpuplaučio dislokacija (1, 3, 4, 11).

Igimta alveolinė displazija. Vaikų, gimusių su šia displazija, plaučiai normalaus dydžio, bet nepaslinkę (tampūs), sveria 10–15 gramų daugiau negu normalūs plaučiai (tokie plaučiai vadinami „raudonos spalvos“, „guminiai plaučiai“). Histologiškai tokie plaučiai peraugę jungiamuoju audiniu, alveolės nevisiškai išsivysčiusios, jų arterijos ir venos perpildytos kraujo, dešinysis prieširdis ir skilvelis išsiplėtę. Vaikai su šia displazija žūva greitai po gimimo dėl asfiksijos arba progresuojančio pulmokardinio nepakankamumo (1, 5, 12).

Igimtą *chylothorax* (17) galima priskirti prie adenomatozinių cistinių displazijų, esančių plaučių parenchimoje, tarpuplaučiuje, kai cistos yra pratrūkusios į pleuros ertmę.

*Respiratorinio trakto igimtų cistinių displazijų histologinė klasifikacija:*

1. Tarpuplautinės cistinės displazijos (bronchogeninės):
  - Paratrachėjinės.
  - Bifurkacinės.
  - Bronchinės.
  - Ektopinės stemplės sienoje.
  - Divertikulinės.
2. Plaučių parenchimos cistinės displazijos:
  - Bronchinės (skiltinių, segmentinių, subsegmentinių bronchų, s. bronchiolinės).
  - Alveolinės.

Plaučių adenomatozinė (cistinė) displazija (plaučių igimta adenomatozinė hamartoma).

Solitarinės plaučių cistos.

Endotelinės plaučių cistos.

Mezotelinės plaučių cistos.

3. Igimta alveolinė displazija.

4. Igimtas *chylothorax*.

5. Ektopinės trachėjos-bronchų audinio cistos.

### Tyrimo medžiaga ir metodai

1990–2002 m. dėl respiratorinio trakto įvairių igimtų cistinių displazijų Vilniaus universiteto Vaikų ligoninės I chirurgijos skyriuje operuota ir gydyta 30 vaikų. Išanalizuotos ligos istorijos, operacijų protokolai, histologinių tyrimų rezultatai.

Klinikinių simptomų pasireiškimas priklauso nuo cistų lokalizacijos, jų dydžio, kompresijos į gretimus organus bei kraujagysles, nuo cistos histologinės (embriologinės) struktūros.

Tiksliausi rentgenologiniai (rentgenografiniai, KT), ultragarsiniai tyrimai (atlikti visiems ligoniams).

### Rezultatai

Operavome 18 berniukų ir 12 mergaičių. Operuotų ligonių amžius pateikiamas pirmoje lentelėje. Rastos patologijos pobūdis, histologinės diagnozės ir atliktos operacijos pateikiamos antroje lentelėje. Gretutinės ligos pateikiamos trečioje lentelėje. Visiems operuotiems naujagimiams buvo ryškus ūminis kvėpavimo distresas, todėl jie operuoti skubiai. Plaučio parenchiminų cistų lokalizacija pateikiama ketvirtoje lentelėje.

Bronchogeninės cistos ir bronchiolinės cistos gali būti grupuojamos į vieną grupę, nes jų sienos išklotos virpamojo epitelio, tik skiriasi lokalizacija – randamas tarpuplaučiuje reikėtų vadinti tarpuplautinėmis bronchogeninėmis cistomis, o bronchiolinės – randamos plaučio šaknyje, parenchimoje, bet išklotos virpamojo

### 1 lentelė. Ligonų amžiaus grupės ir skaičius

Amžius	Skaičius
Naujagimiai	6
Kūdikiai	8
1 metų	1
2 metų	1
3 metų	1
4–6 metai	–
7–10 metų	4
10–15 metų	9
Iš viso	30

**2 lentelė. Cistų histologinės formos ir atliktos operacijos**

Histologinė diagnozė	Atvejų skaičius	Operacijų pavadinimas	Operacijų skaičius
Paratrachėjinės, bifurkacinės, bronchogeninės cistos (mediastininės)	5	Torakotomija, mediastinotomija, eksterpacija	5
Plaučio parenchimos cistos:			
1. Bronchiolinės	11	Torakotomija, lobektomija	9
2. Alveolinės	6	Torakotomija, eksterpacija	1
		Angiopulmografija	1
		Torakotomija, lobektomija	4
		Torakotomija, eksterpacija	1
		Torakotomija, segmentektomija	1
3. Solitinė (gigantinė)	1	Torakotomija, eksterpacija	1
4. Adenomatozinės (S. įgimta, adenomatozinė displazija)	1	Torakotomija, eksterpacija	1
5. Mezotelinės	1	Torakotomija, eksterpacija	1
Ektopinės (cistos siena išklota virpamojo epitelio), (ektopinis bronchinis audinys)	2	Eksterpacija	2
Endotelinės (tarpuplaučio)	2	Torakotomija, mediastinotomija, eksterpacija	1
		Mediastinotomija, eksterpacija	1
<i>Chylothorax</i>	1	Torakoskopija	1
Iš viso	30		30

**3 lentelė. Gretutinės ligos**

Diagnozė	Skaičius
Kriptorchizmas	2
<i>Pectus carinatus</i>	1
<i>Pectus infundibuloformis</i>	3
Anemija	1
Listeriozė	1
Skiltinio broncho fistulė	1
Spontaninis pneumotoraksas	2
Plaučių abscesas	1
CNS pažeidimo sindromai (VCP, cerebrostenija, subarachnoidinio tarpo dilatacija, silpnaprotystė)	2
Veido ir kaklo limfhemangiomatozė	1
Mentės osteochondroma	1
Iš viso	17

epitelio. Tokių cistų radome 16 ligonių. Tarpuplautinės bronchogeninės (5 atv.) cistos pašalintos, o radus bronchiolinių cistų devyniems ligoniams atlikta lobektomija, 1 – cista pašalinta be lobektomijos, 1 ligoniui atlikta tik diagnostinė angiografija.

**4 lentelė. Plaučio parenchiminių cistų lokalizacija**

Lokalizacija	Skaičius
Kairysis plautis:	
viršutinė skiltis	4
apatinė skiltis	3
Dešinysis plautis:	
viršutinė skiltis	3
vidurinė skiltis	6
apatinė skiltis	4
Iš viso	20

Alveolinės cistos išklotos kubinio epitelio. Operavome šešis vaikus dėl alveolinių cistų. Lobektomija atlikta keturiems ligoniams, vienam ligoniui – cistos pašalintos be lobektomijos, vienam – cistos pašalintos atlikus segmentektomiją.

Operavome vieną ligonį, kuriam buvo gigantinė solitarinė cista, ji pašalinta be plaučio rezekcijos. Cistos sienos išklotos cilindrinio, skvamozinio epitelio. Dar vieną ligonį operavome dėl adenomatozinės cistos, ji pašalinta. Cista buvo prisipildžiusi gleivingo sekreto, sienos išklotos kubinio epitelio. Mezotelinę cistą ra-

dome vienam ligoniui. Ši diagnozė paaiškėjo po cistos ekstirpacijos ir histologinio ištyrimo. Plaučio rezekcijos šiam ligoniui atlikti nereikėjo. Vienam vaikui, šalinant gumbą iš kaklo, o antram ligoniui, operuojant gumbą iš krūtinkaulio srities, radome cistinių darinių. Cistos buvo prisipildžiusios gleivingo turinio ir išklotos virpamojo epitelio (1 vaikui rastas ir kremzlės gabalėlis).

Endotelinės cistos gali formuotis tarpuplauityje ir plaučio parenchimoje. Pagrindinė savybė – jos išklotos cilindrinio ir skvamozinio epitelio. Mūsų operuotiems vaikams endotelinių cistų radome tarpuplauityje, jų sienos išklotos endotelio. Cistos pašalintos.

Dėl įgimto chilorakso operavome vieną naujagimį. Atlikta torakotomija. Ligonis pasveiko.

Kūdikams ir vaikams iki trejų metų pirminiai klinikiniai kvėpavimo sutrikimo simptomai konstatuoti jiems gimus, tačiau šių vaikų būklė buvo subkompeisuota. Vyresniems vaikams klinikiniai simptomai ligos istorijose užrašyti netiksliai, tačiau randame užfiksuotas dažnas virusines infekcijas, bronchitus, pneumonijas, nustatėme, kad šiomis ligomis ligoniai dažnai sirgo net iki pneumotorakso, plaučių absceso susiformavimo (supūliavusios plaučio cistos rentgenologiškai neįmanoma atskirti nuo absceso).

### Rezultatų aptarimas

Kvėpavimo organų įgimtos adenomatozinės ir cistinės displazijos yra embriono kvėpavimo organų ankstyvo vystymosi padariniai. Yra du kritiniai embriono raidos momentai: 3–4 embriono vystymosi savaitę, kuomet iš embrioninės žarnos ventralinės dalies formuojasi kvėpavimo ir virškinimo organų užuomazgos ir šeštąją embriono vystymosi savaitę, kuomet vyksta kvėpavimo organų ir virškinimo organų atskyrimas (septacija). Literatūros duomenimis, neįvykus visiškai septacijai, kūdikis gimsta su kvėpavimo ir virškinimo organų jungtimis (fistulėmis, bendru spindžiu). Sutrikus užuomazgų formavimuisi (4, 8), netaisyklingai formuojasi parenchima, todėl susiformuoja plautiniai sekvestrai, skilties įgimta emfizema, ektopinės respiratorinio aparato cistos, formuojasi patologinės akcesorinės skiltys ir bronchai, kraujagyslinės ir limfinės anomalijos.

Įgimtos adenomatozinės cistinės displazijos (solidinės, cistinės arba mišrios) yra parenchiminės masės (2, 3, 11), kurios komunikuoja su bronchų medžiu, turi įėjimą į cistų bronchą, bet neturi išėjimo iš broncho. Toks displazinis darinys turi kraujotaką, bet neturi normalios alveolinės struktūros. Šias displazines struktūras geriau diagnozuoti intrauteriniu laikotarpiu, kad

būtų pasiruošta suteikti pagalbą kūdikiui gimus, nes neretai, tik gimusiam kūdikiui prasideda sunkus kvėpavimo distresas, dėl darinio spartaus didėjimo, oro prisipildymo ir elastingo švelnaus sveiko audinio spaudimo. Infekavusis tokiai cistai, atsiranda plaučio absceso klinika. Gydytas radikalus – operacija, cistos ar skilties pašalinimas. Visi kvėpavimo organų displaziniai dariniai turi galimybę supiktybėti, nes tai yra nevisiškai diferencijavusio (embrioninio) audinio dariniai (2, 11).

Intratorakaliniai, trachėjiniai dariniai spaudžia atitinkamai trachėją, sukelia stridorą, gali bet kuriuo metu susiformuoti abscesas (ektopinių respiratorinių cistų, dublikacinių ir divertikulinių displazijų atveju), galimas spaudimas į tarpuplaučio kraujagysles, tarpuplaučio dislokacija, kraujagyslių perlenkimas, stemplės spaudimas (disfagija) (6, 7).

V. cava spaudimas, širdies spaudimas gimusiam kūdikiui gali lemti ascitą, pleuritą, eksudacinį pleuritą, galvos audinių edemą (5–7, 16).

Jeigu yra polihidroamnionas, gresia preeklamsija, tai yra „veidrodinis sindromas“, kad kūdikiai, gimę su šiais sindromais, turi būti atidžiai stebimi neonatologo, norint laiku skirti reikiamą gydymą. Esant didelėms ir įtemptoms intratorakalinėms cistinėms masėms, intrauteriniu periodu kompresijos būklėje yra v. cava, abu plaučiai, todėl jie hipoplastiški (mažesni tūriu ir mase), kūdikiui gimus funkcionuoja fetalinė kraujotaka, kraujas šuntuojasi per *foramen ovale*, tarpškilvelinę pertvarą, *ductus arteriosus*.

Įgimtos respiratorinio trakto cistinės displazijos kliniškai pasireiškia gimusiam kūdikiui kvėpavimo dekompensuotu distresu arba diagnozuojama padarius krūtinės rentgenogramas respiratorinės infekcijos fone. Dėl gyvybei grėsmingo kvėpavimo distreso, infekavimosi ir galimos malignizacijos radikalus gydymas yra chirurginis, taip pat būtinas priešūždegiminis (1, 2, 5, 14, 15) gydymas.

### Išvados

1. Respiratorinio trakto įgimtos cistinės displazijos – tai sunki naujagimių ir vaikų kvėpavimo organų liga, sukelianti ūminį sunkų kvėpavimo distresą.

2. Dėl gyvybei grėsmingo kvėpavimo distreso, infekavimosi ir galimos malignizacijos radikalus gydymas yra chirurginis.

3. Intrauterinė respiratorinio trakto cistinių displazijų diagnostika įgalintų neonatologą ir chirurgą pasiruošti suteikti pagalbą gimusiam kūdikiui, nes neretai ši pagalba būtina pirmomis kūdikio gyvenimo dienomis.

## Congenital respiratory cystic dysplasias in children

Stanislovas Jonas Maknavičius, Gintas Pošiūnas, Sigitas Strupas

*Clinic of Pediatric Surgery, Children's Hospital, Vilnius University, Lithuania*

**Key words:** bronchogenic cysts, congenital pulmonary dysplasias, congenital pulmonary diseases.

**Summary.** Diagnosis and treatment of congenital respiratory cystic dysplasias – more complicated than acquired pulmonary diseases. In 20% of cases treatment should be started in newborn age because of respiratory distress syndrome.

**Material and methods.** During the period of 1990–2002 we have diagnosed and treated 30 patients due to congenital respiratory cystic dysplasias. Clinical symptoms, diagnostic methods, indications for the operation and results of the surgical treatment were analyzed.

**Results.** We operated on 18 boys and 12 girls. Age of the patients – 6 newborns, 8 infants, 3 children from 1 till 3 years, 13 patients from 7 till 15 years. Lobectomy was performed for 13 patients, segmentectomy in 1 case, and removal of the cyst in 14 cases. In 1 case videotoracoscopy and in 1 case angiography was made. All patients survived. Other diseases were found in 16 cases.

**Conclusions.** Congenital respiratory cystic dysplasias are serious respiratory disease of newborns and children which can cause respiratory distress syndrome.

1. Because of respiratory distress, possible infection and malignant transformation surgical treatment is recommended.
2. Antenatal diagnosis of congenital respiratory cystic dysplasias could enable the neonatologist and surgeon to prepare for the treatment, because in 20% of cases the treatment is necessary in early postnatal period.

---

Correspondence to S. J. Maknavičius, Clinic of Pediatric Surgery, Children's Hospital, Vilnius University, Santariškių 7, Vilnius 2600, Lithuania. E-mail: [gintas.posiunas@rvu.vu.lt](mailto:gintas.posiunas@rvu.vu.lt)

### Literatūra

1. Suarez-Penaranda JM, Radriges-Calvo MS, Munoz JI, Pumarega-Vergara M, Sanchez-Herrero MJ, Concheiro-Carro L. Sudden neonatal death from congenital cystic adenomatoid malformation. *Int J Legal Med* 2001;115:76-8.
2. Cay A, Sarihan H. Congenital malformation of the lung. *Journal of Cardiovascular Surgery* 2000;41:507-10.
3. Ewrad V, Ceulemans J, Coosemans W, De Baere T, De Leyn P, Deneffe G, et al. Congenital parenchymatous malformation of the lung. *World J Surg* 1999;23:1123-32.
4. Imai Y, Mark EJ. Cystic adenomatoid change is common to various forms of cystic lung disease of children: a clinicopathologic analysis of 10 cases with emphasis of tracing the bronchial tree. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* 2002;126:934-42.
5. Eichman D, Engler S, Oldigs HD, Schroeder H, Partsch CJ. Radiological case of the month/denouement and discussion: congenital esophageal duplication cyst as a rare cause of neonatal progressive stridor. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine* 2001;155:1067-9.
6. Nakao A, Urushihara N, Yagi T, Choda Y, Hamada M, Kataoka K, et al. Rapidly enlarging esophageal duplication cyst. *J Gastroenterol* 1999;34:246-9.
7. Kaji T, Takamatsu H, Naguchi H, Tahara H, Fukushige T, Mukai M, et al. Cervicomedial bronchogenic cyst occurring in the prenatal period: report of a case. *Surg Today* 2000;30:1016-8.
8. Handkard GF, Philippe-Chomette P, Delezoide AL, Nessman C, et al. Glial cell-derived neurotrophic factor expression in normal lung and congenital cystic adenomatoid malformation. *Archives of Pathology* 2002;126:432-8.
9. Hogg JC, Senior RM. Chronic obstructive pulmonary disease 2: Pathology and biochemistry of emphysema 2002;57:830-8.
10. Cerwenka H, Uggowitzer M, Bacher H, Werkgartner G, El-Shabrawi A, Mischinger H J. Bronchogenic cyst appearing as a hepatic mass. *Abdom imaging* 2000;25:86-8.
11. Pinter A, Kalman A, Karsza A, Verebely T, Szemledy F. Long-term outcome of congenital cystic adenomatoid malformation. *Pediatr Surg Int* 1999;15:332-5.
12. Daud AS, Connor FO. Esophageal intramural pseudodiverticulosis: a cause of dysphagia in a 10-year-old boy. *Eur J Pediatr* 1997;156:530-62.
13. Crosswell HE, Stewart DL. Radiological case of the month/denouement and discussion: pulmonary interstitial emphysema in a nonventilated preterm infant. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine* 2001;155:615-7.
14. Garrow E, Biswas A, Punyasavasut N. Congenital lobar Emphysema. *Journal of Cardiovascular Surgery* 2000;41:953-6.
15. De Roux SJ, Prendergast N. Large subpleural air cysts: an extreme form of pulmonary interstitial emphysema. *Pediatr Radiol* 1998;28:981-3.
16. Tsujimoto H, Takeshita S, Kawamura Y, Nakatani K, Sato M. Isolated congenital ventricular diverticulum with perinatal dysrhythmia: a case report and review of the literature. *Pediatr Cardiol* 2000;21:175-9.
17. Kataria R, Blatnagar V, Duta Gupta S, Mitra D K. Mediastinal lymphangioma in child: report of a case. *Surg Today. Jpn J Surg* 1998;28:1084-6.

*Straipsnis gautas 2003 09 25, priimtas 2003 11 06*

*Received 25 September 2003, accepted 6 November 2003*