

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616-053.31-091:616-073.75

РОМБЭНЦЕФАЛОСИНАПСИС: МР-СЕМИОТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

¹*M. V. Полянская, ¹A. A. Демушкина, ²Ю. А. Бирюкова, ¹A. A. Алиханов*

¹Российская детская клиническая больница, Москва, Россия

²Клиническая больница № 1 (Волынская) Управления делами Президента РФ, Москва, Россия

© Коллектив авторов, 2018 г.

Диспластический профиль изменений структур задней черепной ямки достаточно обширен, однако особое место в ряду церебеллярных дисплазий, бесспорно, занимает ромбэнцефалосинапсис (РЭС). Это чрезвычайно редкая аномалия развития мозжечка, основное проявление которой — отсутствие должного разобщения между церебеллярными гемисферами с частичной или полной агенезией червя. Цель работы: продемонстрировать возможности современной нейровизуализации в идентификации ромбэнцефалосинапсиса и обозначить основные маркеры дифференциального диагноза. В отделении лучевой диагностики ФГБУ РДКБ МЗ РФ мы наблюдали трех больных с РЭС — одну девочку и двух мальчиков. Возраст пациентов составлял от 3 месяцев до 9 лет. Исследования выполнялись на магнитно-резонансном томографе Discovery 750 W компании GE с индукцией магнитного поля 3 Т. В результате исследования идентифицировали спектр диспластических изменений червя мозжечка, от его полного отсутствия до частичной аплазии с сохранением передней части. Кроме того, наблюдали 2 случая дисплазии мозжечка, мимикрующей под РЭС. Благодаря высокому разрешению и отсутствию лучевой нагрузки высокопольная МРТ является предпочтительным диагностическим инструментом в определении и дифференциации редких аномалий структур ЗЧА у детей, в частности, такой спорадической патологии, как РЭС.

Ключевые слова: ромбэнцефалосинапсис, мозжечок, атаксия.

RHOMBENCEPHALOSYNAPSIS MR-SEMIOTICS AND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

¹*M. V. Polyanskaya, ¹A. A. Demushkina, ²Yu. A. Biryukova, ¹A. A. Alikhanov*

¹Russian children's clinical hospital, Moscow, Russia

²Clinical hospital No. 1 (Volynsk) of the Russian Federation Presidential Property Management Department, Moscow, Russia

Rombencephalosynapsys (RES) is a rare variant of anomalies of the posterior cranial fossa structures characterized by dysplastic fusion of cerebellar hemispheres and absence or hypoplasia of cerebellar vermis. Purpose: to demonstrate the possibilities of modern neuroimaging in the RES diagnosis and to identify the main markers of the differential diagnosis in posterior fossa structures (PFS) anomalies. In the department of Radiology of Russian Children's Clinical Hospital, we observed 3 patients with RES (1 girl and 2 boys). Patients age varied from 3 months to 9 years. The studies were performed on high-field MR system GE Discovery 750 W 3 T. Results: on MRI in patients with RES we identified the spectrum of dysplastic anomalies of the vermis, from complete absence to partial aplasia with preservation of its anterior part. Also, there were 2 cases with cerebellar dysplastic features, resembling RES. The transcerebellar sulci were estimated as the a clue diagnostic marker of RES. Conclusion: High-field MRI is the preferred diagnostic tool in the definition and differentiation of the developmental anomalies of the PFC in the children, especially in patients with RES.

Key words: rhombencephalosynapsis, cerebellum, ataxia.

DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2018-9-2-28-33>

Введение. Диспластический профиль изменений структур задней черепной ямки достаточно обширен, однако особое место в ряду церебеллярных дисплазий, бесспорно, занимает ромбэнцефалосинапсис, являющий собой грубейшее по реализации и раннее по сро-

кам инициации нарушение формирования мозжечка. Это чрезвычайно редкая аномалия развития мозжечка, основное проявление которой — отсутствие должного разобщения между церебеллярными гемисферами с частичной или полной агенезией червя.

Цель: продемонстрировать возможности современной нейровизуализации в идентификации ромбэнцефалосинапсиса и обозначить основные маркеры дифференциального диагноза.

Материалы и методы. В отделении лучевой диагностики Российской детской клинической больницы мы наблюдали трех больных с РЭС — одну девочку и двух мальчиков. Возраст пациентов составлял от 3 месяцев до 9 лет. Основным поводом для проведения МРТ во всех трех случаях была задержка психомоторного развития с рождения.

Исследования были выполнены на магнитно-резонансном томографе Discovery 750 W компании GE с индукцией магнитного поля 3 Т.

Протокол исследования включал стандартные импульсные последовательности: DWI, FLAIR, SE и FSE в T1- и T2-взвешенном изображении в аксиальной, коронарной и сагittalной проекции. Все исследования проводились с анестезиологическим пособием (Севофлуран). Исследования выполнялись в рутинном формате, без предварительных указаний на необходимость прицельной инспекции структур ЗЧЯ. В результате проведенных исследований отмечено атипичное строение мозжечка, что послужило поводом для его детальной оценки.

Оценка включала:

- мозжечок: размер мозжечка (нормальный, гипопластический), его форму, расположение (нормальное, нижняя дистопия), морфологию (нормальная, дезорганизация);
- червь мозжечка (норма, дефицит переднего или заднего червя);
- задняя черепная ямка (нормальная, синдром «тесной» задней черепной ямки);

Учитывая нейроонтогенетическое родство РЭС с другими аномалиями развития мозга, дополнительную переоценку получили:

- водопровод мозга (норма, стеноз);
- мост (норма, гипопластический);
- супратенториальные структуры мозга.

В супратенториальной области оценивали межполушарную щель, кору больших полушарий (норма, полимикроэпидуральная, фокальная кортикальная дисплазия, пахигирия, нейрональная гетеротопия), прозрачную перегородку, мозолистое тело, боковые и третий желудочки.

Результаты и их обсуждение.

Случай 1. Пациент Б. (7 лет). Ромбэнцефалосинапсис. Жалобы на задержку моторного развития, спонтанный нистагм, нарушения координаторных проб, дизартрию.

На МРТ: церебеллярные гемисфера слиты, обращает на себя внимание наличие патологических «единых» трансцеребеллярных мозжечковых борозд, распространяющихся в пределах обоих мозжечковых полушарий. Разделительная линия между полушариями неочевидна. Червь не визуализируется. При этом в структуре мозжечка отсутствуют явные диспластические узлы и зоны, церебеллярная ткань достаточно однородна, ее релаксационные характеристики приближены к нормальным параметрам. Объем мозжечка также в пределах нормы. Ствол и мост без особенностей. Ликвородинамика в состоянии компенсации. Отмечается киста прозрачной перегородки — без какого-либо клинического значения. Наличие сопряженных дисплазий и дисгенезий в супратенториальных отделах головного мозга неочевидно.

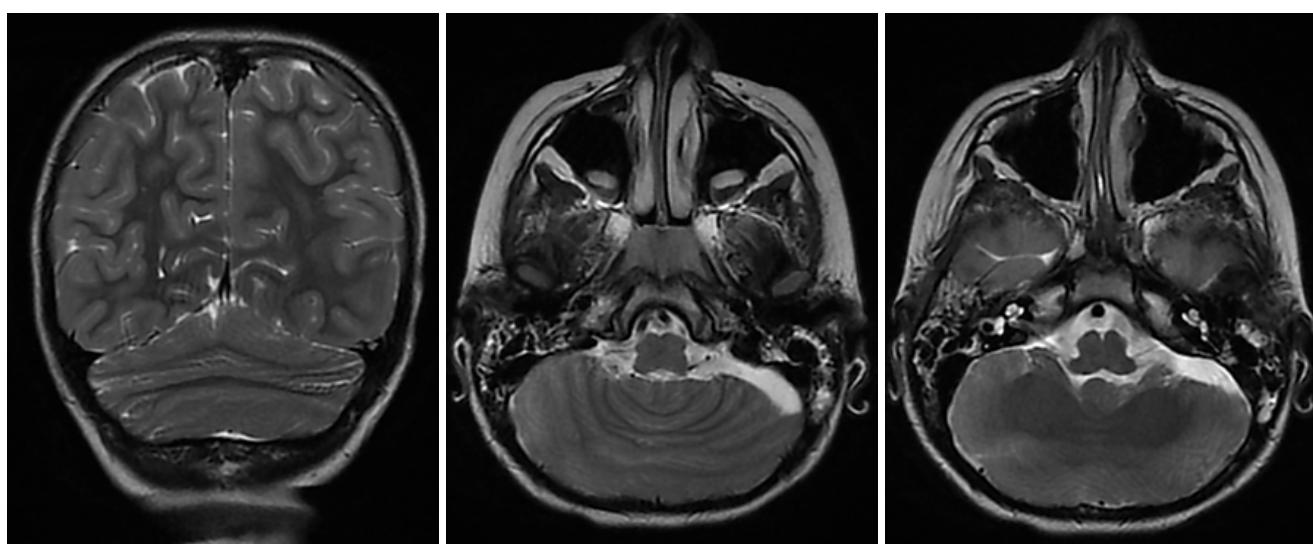


Рис. 1. Пациент Б. (7 лет). Диспластическое слияние церебеллярных гемисфер — ромбэнцефалосинапсис. МРТ: 3 Т GE, T2 FSE (TR 5677, TE 106, ST 4 мм). COR, AX

- четвертый желудочек (нормальный, аномальная форма по типу «замочной скважины»);
- позиционирование намета (нормальное, верхнее, нижнее).

Случай 2. Пациент С. (9 лет). Жалобы на нарушение походки, интенционный трепет, нистагм и скандированную речь. В анамнезе были отмечены пароксизмальные эпизоды без доказанно-

го наличия эпилептического синдрома. МРТ выполняется в третий раз после предшествующих МР-исследований на томографах с низкой индукцией поля с негативными результатами. По данным проведенного МР-исследования обращает на себя внимание наличие типичных для РЭС трансцеребеллярных борозд. Важным обстоятельством является частичная сохранность переднего червя, что, видимо, и обуславливает отсутствие грубых неврологических симптомов у пациента. Объем мозжечка находится в пределах возрастной нормы. Ножки мозжечка без признаков диспластической компрометации, намет позиционирован правильно, четвертый желудочек не изменен. Супратенториальные нарушения также отсутствуют. Ликвородинамика находится в состоянии компенсации.

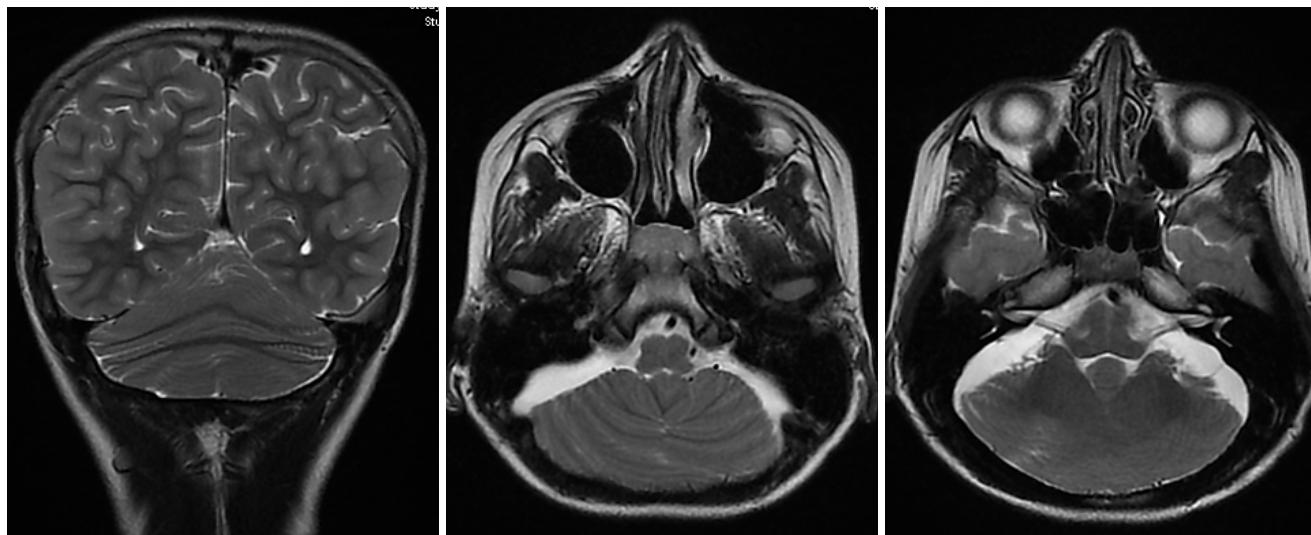


Рис. 2. Пациент С. (9 лет). Неполный ромбэнцефалосинапсис с сохранением передней части червя. МРТ: 3 Т GE, T2 FSE (TR 5961, TE 112, ST 4 мм). COR, AX

Случай 3. Пациентка К.С., 3 мес. Ромбэнцефалосинапсис, неклассифицируемая дисплазия мозжечка. Жалобы на грубый спонтанный нистагм, задержку

развития с рождения, нарушение глотания, гипотонию. По данным МРТ обращают на себя внимание конъюгированные полушария мозжечка, являющего собой единый диспластический сак с центрально расположенным примитивным четвертым желудочком, окруженным дизморфичной церебеллярной корой с множественными мелкими кистоподобными включениями. Червь не визуализируется. Нижние, верхние и средние ножки мозжечка также подвергнуты дисплазии и деформированы. Супратенториальные изменения ограничиваются негрубо выраженным расширением субарахноидальных пространств и редукцией общего церебрального объема.

Среди пациентов с доминирующими мозжечковыми симптомами в неврологическом статусе нами наблюдались случаи, похожие на РЭС. Считаем

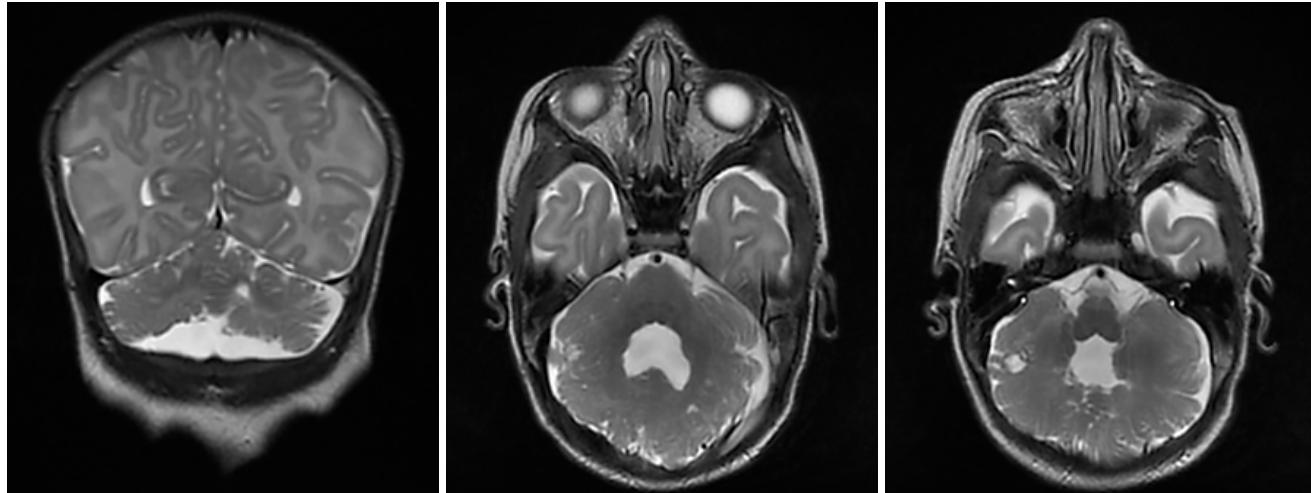


Рис. 3. Пациентка К.С., 3 мес. Грубая церебеллярная дисплазия, истончение и деформация мозжечковой мантии, слияние мозжечковых гемисфер при отсутствии разделительной линии – ромбэнцефалосинапсис. Умеренная кортикальная атрофия больших полушарий. МРТ: 3 Т GE, T2 FSE (TR-7179, TE-109, ST-3 мм). COR, AX

необходимым представить их для использования в дифференциальной диагностике РЭС с мимикрирующими его состояниями. Так, например, мы

обследовали К. А., родную сестру пациентки К. С., у которой также отмечалась задержка развития и симптомы мозжечковой недостаточности в неврологическом статусе. Проведенное МР-исследование обнаружило грубую дисплазию мозжечка, однако без доказательных признаков диспластического слияния церебеллярных гемисферах при отсутствии трансцеребеллярных борозд (рис. 4).

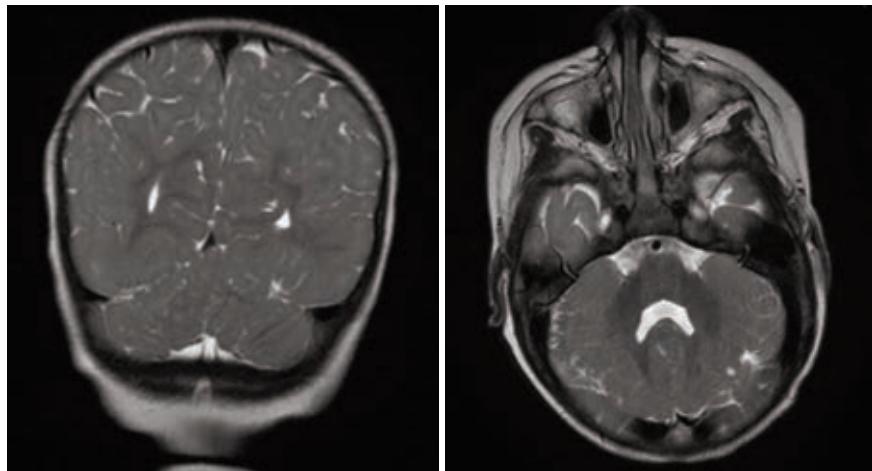


Рис. 4. Пациентка К.А. Дисплазия мозжечка. МРТ: 3 Т GE, T2 FSE (TR 5961, TE 112, ST 4 мм). COR, AX

Кроме того, представляет интерес случай *пациента A. (3 года)*, у которого по данным МР исследования был выявлен комплекс диспластически-гипопластических изменений структур ЗЧЯ, включая гипоплазию ствола-моста, гипоплазию мозжечка и персистирующий карман Блейка с расширенной большой цистерной ЗЧЯ (рис. 5). Также у пациента отмечались расширение субарахноидальных пространств, расширение желудочковой системы

РЭС представляет собой чрезвычайно редкую мальформацию мозжечка, характеризующуюся вариабельной гипо- или аплазией червя с объединением мозжечковых полушарий, слиянием зубчатых ядер, а в некоторых случаях и верхних мозжечковых ножек, что приводит к характерному виду четвертого желудочка при радиологическом исследовании — симптуму «замочной скважины» — «keyhole sign» [1–4].

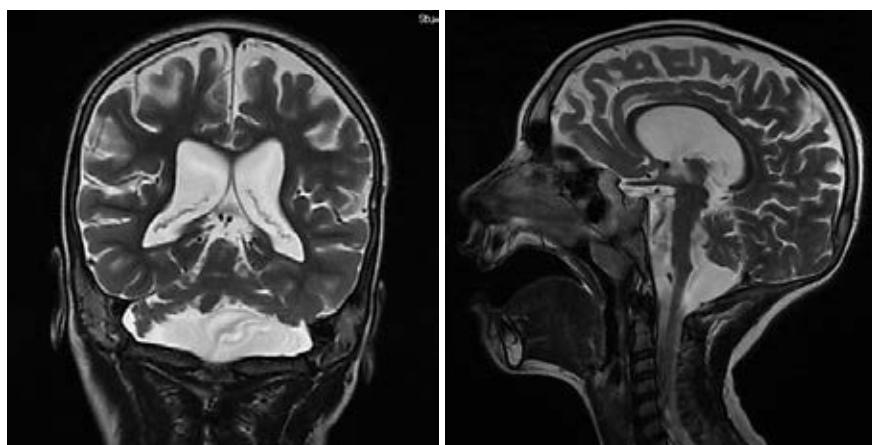


Рис. 5. Пациент А. (3 года). Гипоплазия мозжечка, гипоплазия ствола-моста и персистирующий карман Блейка — гипопластически-диспластический симптомокомплекс структур ЗЧЯ. Явления смешанной атрофии головного мозга, вторичная вентрикуломегалия боковых желудочков. МРТ: 3 Т GE, T2 FSE (TR 7018, TE 112, ST 4 мм). COR, SAG

на фоне общей редукции мозговой ткани. По МР-данным мог быть заподозрен вариантный РЭС, однако присутствие разделительной линии иrudimentарного червя, а также отсутствие «единых» трансцеребеллярных борозд явилось решающим обстоятельством в постановке корректного диагноза.

Согласно опубликованным данным, РЭС чаще встречается в ассоциации с другими супратенториальными аномалиями, такими как стеноз водопровода, гидроцефалия, агенезия мозолистого тела, отсутствие прозрачной перегородки, голопрозэнцефалия и фокальная кортикальная дисплазия [7–10].

Также сообщается о сочетании РЭС с другими церебральными и экстракеребральными пороками развития. Кроме того, описаны два синдрома в ассоциации с РЭС: синдром Гомеса–Лопеса–Эрнандеса (Gomez–Lopez–Hernandez — GLH) (тригеминальная анестезия, частичная алопеция, нарушения лицевого скелета) и VACTERL (аномалии позвонков, анальная атрезия, аномалии сердечно-сосудистой системы, трахеопищеводный свищ, аномалии почек, дефекты конечностей) [1, 8, 11–13].

РЭС может обнаруживаться в сочетании с системными пороками развития — аномалиями костно-мышечной, сердечно-сосудистой, мочеполовой и дыхательной систем [14].

Известно, что РЭС ассоциируется с врожденной вентрикуломегалией в 45–65% случаев, которая чаще всего обусловлена стенозом водопровода [1, 12]. Препятствие может возникать в разных областях водопровода. Whitehead и соавт. ретроспективно оценили 20 детей с РЭС. Они сообщили, что у 70% пациентов данная аномалия сочеталась со стенозом водопровода, а у 65% пациентов имелся стеноз водопровода вместе с гидроцефалией. Также был обнаружен стеноз водопровода во всех 6 случаях с полным РЭС [8].

По данным L. Pasquier и соавт. стенотическое сужение водопровода было зарегистрировано в 94% из 36 доступных образцов аутопсии [11]. G. Ishak и соавт. описали стеноз водопровода у 52% и гидроцефалию в 45% при обследовании 42 пациентов с РЭС. Кроме того, стеноз водопровода был обнаружен у 8 из 9 пациентов с полной формой РЭС [1].

Наиболее широко распространенная классификация аномалии включает пять подтипов, основанных на наличии или отсутствии отдельных частей червя и узелка. Наиболее тяжелый, полный РЭС, характеризуется аплазией червя с объединением полушарий мозжечка и отсутствием узелка; при частично-тяжелой форме отмечается сохранение узелка (может быть гипоплазирован). Для частично среднетяжелого типа характерно отсутствие заднего червя и вариабельный дефицит переднего червя и узелка. Частично умеренный тип подразумевает неполное слияние одной из частей червя (передней или задней соответственно) [1].

В настоящее время диагноз РЭС может быть заподозрен у плода после 22 недель гестации при выявлении вентрикуломегалии [11]. Некоторыми авторами были продемонстрированы случаи пренатальной МР-диагностики атипичной частичной формы РЭС на 21–23-й неделях беременности [15, 16]. У плодов была выявлена двусторонняя вентрикуломегалия, обнаруженная с помощью ультразвукового исследования, что явилось показанием к пренатальной МРТ. В этой связи можно упомянуть исследование R. Arisoy и соавт., которые сообщили о визуализации РЭС на 19-й неделе беременности [17].

РЭС имеет широкий спектр клинического проявления, который включает мышечную гипотонию,

атаксию разной степени выраженности, спастичность, аномальное движение глаз, косоглазие, дизартрию, головокружение, эпилепсию, непроизвольные движения головы. Пациенты могут также иметь умственную отсталость, психические расстройства, дефицит внимания, когнитивные нарушения и задержку развития [4, 9, 10, 12, 14, 18–24]. Большая вариабельность клинических проявлений, вероятно, связана с наличием или отсутствием сопутствующих супратенториальных аномалий.

По данным A. Poretti и соавт. в большинстве случаев изолированных РЭС, без сопутствующих изменений, когнитивные функции у детей были нарушены и, в частности, наиболее выражен дефицит внимания [24]. Также у всех пациентов отмечалась статическая атаксия различной степени выраженности. У четырех пациентов наблюдалось ритмичное, стереотипное подергивание головы. Другими симптомами были мышечная гипотония, и аномальные движения глаз.

H. Tully и соавт. отметили преобладание дрожания головы у пациентов с РЭС. Из 59 обследованных авторами пациентов 50 имели постоянное дрожание головы, которое часто наблюдалось за несколько лет до установления диагноза [22].

M. Shahrzad и соавт. представили случай 6-летнего мальчика с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) и задержкой развития, у которого развился эпизод парциального приступа с вторичной генерализацией. У ребенка отмечалась макроцефалия с выпуклостью задней части головы, умеренный гипертелоризм и высокое арочное нёбо. При неврологическом осмотре отмечалась спастическая диплегия в ногах, мышечная сила в руках 4/5 баллов. Ребенок мог составлять короткие предложения и выполнять односложные команды.

КТ головного мозга показала полное слияние полушарий мозжечка, в соответствии с диагнозом РЭС. Кроме того, наблюдались сопутствующие супратенториальные аномалии, включающие отсутствие мозолистого тела и прозрачной перегородки, стеноз водопровода и вентрикуломегалию [19].

U. Kalane и A. Atre был представлен случай 2-летнего мальчика с психомоторной и речевой задержкой. Ребенок мог выполнять простые команды. При физикальном осмотре не было обнаружено явных дисморфических признаков. В неврологическом статусе отмечалась умеренная гипотония, оживление глубоких сухожильных рефлексов, что указывало на вовлечение пирамидного тракта [23].

МРТ головного мозга показала полное отсутствие червя с объединением полушарий мозжечка и зубчатых ядер с задней диспозицией четвертого желудочка. Кроме того, наблюдались выраженный стеноз водопровода, грубая вентрикуломегалия, затрагивающая как боковые, так и третий желудочки. Прозрачная перегородка отсутствовала. На основе результатов МРТ был поставлен диагноз РЭС со

стенозом водопровода, вызывающим окклюзионную гидроцефалию [23].

Выводы. Благодаря высокому разрешению и отсутствию лучевой нагрузки высокопольная МРТ является предпочтительным диагностическим инструментом в определении и дифференцировании редких аномалий структур ЗЧА у детей, в частности, такой спорадической патологии, как РЭС. Наш собствен-

ный опыт визуализации и распознавания РЭС позволяет декларировать наличие единых трансцеребеллярных борозд по данным аксиальной и коронарной МРТ в качестве основного патогномоничного симптома этой аномалии. Девиантные формы червя, включая его полную аплазию, а также отсутствие видимой разделительной межполушарной щели можно расценивать как вспомогательные симптомы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ishak G.E., Dempsey J.C., Shaw D.W. et al. Rhombencephalosynapsis: a hindbrain malformation associated with incomplete separation of midbrain and forebrain, hydrocephalus and a broad spectrum of severity // *Brain*. 2012. Vol. 135 (Pt 5). P. 1370–1386.
2. Altman N.R., Naidich T.P., Braffman B.H. Posterior fossa malformations // *Am. J. Neuroradiol.* 1992. Vol. 13. P. 691–724.
3. Truwit C.L., Barkovich A.J., Shanahan R., Maroldo T.V. MR imaging of rhombencephalosynapsis: report of three cases and review of the literature // *Am. J. Neuroradiol.* 1991. Vol. 12. P. 957–965.
4. Barth P.G. Rhombencephalosynapsis: new findings in a larger study // *Brain*. 2012. Vol. 135 (Pt. 5). P. 1346–1347.
5. Obersteiner H. Ein Kleinhirn ohne Wurm // *Arb. Neurol. Inst. (Wien)*. 1914. Vol. 21. P. 124–136.
6. Gross H. (1959) Die Rhombencephalosynapsis, eine systemisierte Kleinhirnfehlbindung // *Eur. Arch. Psychiatry Neurol. Sci.* 1999. P. 537–552.
7. Tynan J., Szkup. Rhombencephalosynapsis // *Radiol. J.* 2008. Vol. 59. P. 275–277.
8. Whitehead M.T., Choudhri A.F., Grimm J., Nelson M.D. Rhombencephalosynapsis as a cause of aqueductal stenosis: An under-recognized association in hydrocephalic children // *Pediatr. Radiol.* 2014. Vol. 44. P. 849–856.
9. Passi G.R., Bhatnagar S. Rhombencephalosynapsis // *Pediatr. Neurol.* 2015. Vol. 52. P. 651–652.
10. Toelle S.P., Yalcinkaya C., Kocer N. et al. Rhombencephalosynapsis: clinical findings and neuroimaging in 9 children // *Neuropediatrics*. 2002. Vol. 33. P. 209–214.
11. Pasquier L., Marcodelles P., Loget P., Pelluard F., Carles D., Perez M.J. et al. Rhombencephalosynapsis and related anomalies: A neuropathological study of 40 fetal cases // *Acta Neuropathologica*. 2009. Vol. 117. P. 185–200.
12. Montull C., Mercader J.M., Peri J. et al. Neuroradiological and clinical findings in rhombencephalosynapsis // *Neuroradiology*. 2000. Vol. 42. P. 272–274.
13. Sukhudyan B., Jaladyan V., Melikyan G., Schlump J.U., Boltshauser E., Poretti A. Gómez-López-Hernández syndrome: reappraisal of the diagnostic criteria // *Eur. J. Pediatr.* 2010. Vol. 169 (12). P. 1523–1528.
14. Romanengo M., Tortori-Donati P., Di Rocco M. Rhombencephalosynapsis with facial anomalies and probable autosomal recessive inheritance: a case report // *Clin. Genet.* 1997. Vol. 52. P. 184–186.
15. Izzo G., Conte G., Cesaretti C., Parazzini C., Bulfamante G., Righini A. Prenatal magnetic resonance imaging of atypical partial rhombencephalosynapsis with involvement of the anterior vermis: two case reports // *Neuropediatrics*. 2015. doi: 10.1055/s-0035-1565274.
16. Poretti A., Boltshauser E. Fetal Diagnosis of Rhombencephalosynapsis // *Neuropediatrics*. 2015. Vol. 46 P. 357–358.
17. Arisoy R., Erdogan E., Pekin O., Tugrul S. et al. A rare case of rhombencephalosynapsis and prenatal diagnosis // *J. Obstet. Gynaecol.* 2016. Aug., Vol. 36 (6). P. 839–841.
18. Paprocka J., Jamroz E., Scieszka E., Kluczecka E. Isolated rhombencephalosynapsis—a rare cerebellar anomaly // *Pol. J. Radiol.* 2012. Vol. 77. P. 47–49.
19. Shahrazad M., Gold M. Rhombencephalosynapsis: a rare congenital anomaly presenting with seizure and developmental delay // *Acta Neurol. Belg.* 2015. Vol. 115 P. 685–686.
20. Chemli J., Abroug M., Kalthoum T., Abdelaziz H. Rhombencephalosynapsis diagnosed in childhood: clinical and MRI findings // *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2007. Vol. 11. P. 35–38.
21. Mendonca J.L.F., Natal M.R.C., Viana S.L. et al. Rhombencephalosynapsis: CT and MRI findings // *Neurology India*. 2004. Vol. 52. P. 118–120.
22. Tully H.M., Dempsey J.C., Ishak G.E. Persistent figure-eight and side-to-side head shaking is a marker for rhombencephalosynapsis // *Movement Disorders*. 2013. Vol. 28, No. 14.
23. Kalane U., Atre A. Rhombencephalosynapsis: A rare cerebellar malformation associated with aqueductal stenosis and obstructive hydrocephalus // *Neurology India*. 2016. P. 1381–1383.
24. Poretti A., Alber F.D., Bürki S., Toelle S.P., Boltshauser E. Cognitive outcome in children with rhombencephalosynapsis // *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2009. Vol. 13 (1). P. 28–23.

Поступила в редакцию: 07.11.2017 г.

Контакт: Полянская Майя Владимировна, t.polyan@gmail.com

Сведения об авторах:

Полянская Майя Владимировна — врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики ФГБУ «Российская детская клиническая больница» МЗ РФ; 119571, Москва, Ленинский проспект, д. 117; e-mail: t.polyan@gmail.com;

Демушкина Алиса Анатольевна — кандидат медицинских наук, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики ФГБУ «Российская детская клиническая больница» МЗ РФ; 119571, Москва, Ленинский проспект, д. 117;

Бирюкова Юлия Александровна — врач ультразвуковой диагностики приемного отделения ФГБУ «Клиническая больница № 1» (Волынская) Управления делами Президента РФ; 121352, Москва, Староволынская ул., д. 10; тел.: 8 (495) 620-80-95;

Алиханов Алихан Амруллахович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением лучевой диагностики ФГБУ «Российская детская клиническая больница» МЗ РФ; 119571, Москва, Ленинский проспект, д. 117; тел.: 8 (495) 434-10-00.