

· 论著 ·

顺行髓内钉治疗股骨干骨折后发生股骨头坏死的原因分析

杨雨润 李子荣 孙伟* 陈瀛 林朋 刘成刚

中日友好医院骨科三部,北京 100029

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 02-0169-05

摘要: **目的** 探讨股骨干骨折经顺行髓内钉治疗后与股骨头坏死发生的关系。**方法** 对我院诊治的47例采用顺行髓内钉治疗的股骨干骨折患者进行回顾性研究;平均年龄55.3岁(18~95岁);男31例,女16例。骨折的AO分型:A型14例,B型27例,C型6例。车祸所致者14例,高处坠落者11例,摔倒者22例。大转子顶点进钉38例,梨状窝进钉9例。采用卡方检验探索骨折分型、年龄、是否合并骨质疏松、进钉点位置与股骨头坏死的关系。当期望计数小于5时,采用Fisher精确检验结果。**结果** 股骨头坏死发生与年龄、AO分型、骨质疏松无明显相关性,进钉点位置的选取对发生股骨头坏死有显著性影响($P < 0.05$)。3例股骨头坏死患者均采用了梨状窝进钉点。**结论** 进钉点选择不当可能造成股骨头血供受损,针对髓内钉治疗股骨干骨折推荐采用大转子顶点作为进钉点。

关键词: 股骨干骨折;股骨头坏死;髓内钉;并发症;骨质疏松

Analysis of the pathogenesis of femoral head osteonecrosis after intramedullary nailing treatment of femoral shaft fractures

YANG Yurun, LI Zirong, SUN Wei*, CHEN Ying, LIN Peng, LIU Chenggang

Department of Trauma Orthopedics, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

* Corresponding author; SUN Wei, Email: sun887@163.com

Abstract: **Objective** To analyze the relationship between osteonecrosis of the femoral head (ONFH) and the intramedullary nailing treatment of femoral shaft fractures. **Methods** A retrospective study was conducted in 47 patients with an average age of 55.3 years old (18–95 years old) who underwent intramedullary nailing treatment of femoral shaft fractures in our hospital, including 31 males and 16 females. According to the AO classification of the fracture, there were 14 cases of type A, 27 cases of type B, and 6 cases of type C. There were 14 cases caused by car accident, 11 cases caused by falling high, and 22 cases caused by fall. The number of cases with the entry point at the tip of the greater trochanter or piriformis fossa was 38 and 9, respectively. The relationship between type of fracture, age, accompanied with osteoporosis, the entry point of the nail, and ONFH was examined using Chi-square test, or Fisher's exact test when expected frequency was 5 or less. **Results** There was no significant correlation between ONFH and age, AO classification, and osteoporosis. The entry point had significant effect on ONFH ($P < 0.05$). The entry point of the three ONFH cases were all at the piriformis fossa. **Conclusion** Inappropriate entry point of the nail may cause damage to the blood supply of the femoral head. The entry point at the tip of the greater trochanter should be recommended for the treatment of femoral shaft fractures with intramedullary nail.

Key words: femoral shaft fracture; osteonecrosis of the femoral head; intramedullary nailing; complications; osteoporosis

骨质疏松性骨折是骨质疏松症最严重的并发症,常见的与骨质疏松症相关的骨折包括脊椎、髌部、桡骨远端的骨折。近年来,随着老龄化社会到

来,股骨干骨质疏松性骨折也日益增多,为避免卧床所致并发症,手术成为首选的治疗方案。髓内钉固定技术具有创伤小、局部血运破坏少、骨折愈合率高(可达95%~99%)等优点,已成为治疗长骨骨折的金标准,取得了良好的疗效,但术后也存在着一些并发症,例如延迟愈合、不愈合、感染及断钉等。然而,

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81672236,81372013);
北京市自然科学基金面上项目(7182146)

* 通信作者:孙伟,Email:sun887@163.com

股骨头坏死作为顺行髓内钉术后并发症的报道比较少见,本文通过对 47 例采用顺行髓内钉治疗的股骨干骨折患者的资料进行回顾性研究,旨在探讨创伤导致股骨头坏死的病理机制及危险因素。

1 材料和方法

1.1 临床资料

本研究收集 2010 年 1 月至 2016 年 12 月我院门诊急诊诊治的采用顺行髓内钉手术治疗的股骨干骨折患者 47 例,进行回顾调查。复习所有 47 例患者的原始病历、随访记录及手术前后影像学资料。排除标准为病理性骨折,同侧股骨颈骨折,股骨干骨折累及转子间或转子下区域,应用免疫抑制剂者,无影像学数据,随访时间<1 年者。按照 AO 分型对骨折进行分型,分析术后正侧位 X 片进钉点。通过临床及影像学检查明确骨折愈合情况。诊断股骨头坏死需包括临床症状、X 线片、MRI 检查,采用 ARCO 分期。影像学检查结果由 2 位医生共同评估。记录患者年龄、性别、侧别、骨折分型、受伤方式以及髓内钉进钉点。采用内固定治疗并获得随访的股骨干骨折患者 47 例,年龄 18~95 岁,平均 55.3 岁。男性 31 例,女性 16 例,左侧 24 例,右侧 23 例。骨折的 AO 分型:A 型 14 例,B 型 27 例,C 型 6 例。其中高能量损伤者 25 例(车祸所致者 14 例,高处坠落者 11 例),低能力损伤者 22 例(均为摔倒所致)。合并骨质疏松者 22 例,未合并骨质疏松者 25 例。手术方法均采用顺行髓内钉内固定术,大转子顶点进钉 38 例,梨状窝进钉 9 例。出现股骨头坏死 3 例,未出现者 44 例。

1.2 统计学处理

采用 SPSS 12.0 统计学软件进行分析,分析骨折分型、年龄、受伤方式、进钉点位置与股骨头坏死的关系采用卡方检验。分析 AO 分型与受伤机制对股骨头坏死的影响,对 3×2 交叉表选取蒙特卡洛方法(样本量为 47,置信水平 95%),分析年龄与进钉点位置对股骨头坏死的影响,采用 2×2 交叉表卡方检验。四种情况均由于期望计数小于 5,最小期望计数小于 1,故采用 Fisher 精确检验结果。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 股骨头坏死总体发生情况

本组资料中发生股骨头坏死患者共 3 例,均为男性。按照 ARCO 分期,II 期 1 例,IV 期 2

例(图 1)。

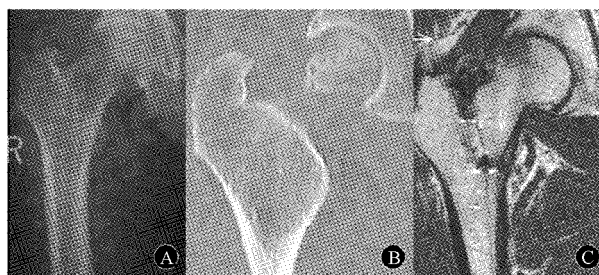


图 1 一例经梨状窝进髓内钉的股骨干骨折患者。A: 取出髓内钉后 X 片;B:CT 扫描;C:核磁扫描

Fig.1 A patient with femoral shaft fracture treated with the piriformis fossa entry of intramedullary nail. A: X-ray after take-off of the intramedullary nail; B: CT scan; C: MRI

2.2 年龄与股骨头坏死的关系

年龄>20 岁患者股骨头坏死发生率为 4.5%,高于年龄≤20 岁患者的 0.0%,Fisher 精确检验的 P 值为 1.000,认为年龄因素与股骨头坏死的发生无显著相关。

2.3 AO 分型与股骨头坏死的关系

AO 分型中 A、B、C 3 种类型的股骨头坏死发生率依次为 0.0%、7.4%、0.0%,Fisher 精确检验 P 值为 1.000,认为骨折类型及粉碎程度与股骨头坏死的发生无显著相关。

2.4 是否合并骨质疏松症与股骨头坏死的关系

未合并骨质疏松症者发生股骨头坏死的风险为 7.6%,合并骨质疏松症者为 0.0%,卡方检验的 P 值为 1.000,认为是否合并骨质疏松症与股骨头坏死的发生无显著相关。

2.5 进钉点位置与股骨头坏死的关系

经大转子顶点进钉者发生股骨头坏死的风险为 0%,经梨状窝进钉者发生股骨头坏死的风险为 33.3%,卡方检验的 P 值为 0.033<0.05,认为进钉点对于股骨头坏死的发生具有统计学意义,经梨状窝进钉者更易于导致股骨头坏死。

卡方检验结果显示年龄、AO 分型、受伤方式的 P 值均大于 0.05,与股骨头坏死的发生无显著相关性。进钉点位置 P 值小于 0.05,具有统计学意义(表 1)。

3 讨论

髓内钉应用于骨折内固定,尤其是股骨干骨折日益广泛和普及。其方法简单,疗效确切,适应症广,对于各种类型乃至难治性股骨干骨折均具有优

表 1 患者年龄、骨折 AO 分型、是否合并骨质疏松、进针点位置与股骨头坏死发生率的关系**Table 1** The correlation between the age of the patient, the AO classification of the fracture, whether combined with osteoporosis, the position of entry point, and the incidence of femoral head necrosis

项目	股骨头坏死比例 (%)	P 值
年龄		
≥20 岁	6.8	1.000
<20 岁	0.0	
AO 分型		
A 型	0.0	1.000
B 型	7.4	
C 型	16.7	
是否合并骨质疏松		
无	8	1.000
有	4.5	
进针点位置		
大转子顶点进钉	0.0	<0.05
梨状窝进钉	33.3	

越性。但是,髓内钉治疗股骨干骨折,术后也存在不少并发症,如骨折延迟愈合、不愈合、感染和断钉等,且随着老龄社会的到来,股骨干骨质疏松性骨折日益增多,应对其并发症加以重视。因此,本文对股骨头坏死这一少见并发症进行分析,以降低发生率。股骨头坏死是髋部外伤(股骨颈骨折、髋关节脱位等)最受关注的并发症之一,虽然少见,却是灾难性的。此类创伤性股骨头坏死起因是股骨头的血供遭到破坏,成人股骨头血供主要来源于旋股内动脉的深支。靠近该营养动脉的骨折,如股骨头、颈骨折,发生股骨头坏死的风险较高,未累及该动脉的骨折,如股骨转子间骨折、股骨干骨折则很少发生股骨头坏死^[1]。因此,股骨头坏死的发生取决于骨折类型和旋股内动脉深支的完整程度。然而,除创伤因素外,顺行髓内钉治疗股骨干骨折,也可造成旋股内动脉受损,出现股骨头坏死,最终难以避免行人工关节置换,因此对于此类损伤,预防甚为重要。本文对此种情况导致旋股内动脉受损的原因进行分析,以期在临床中加以重视,降低股骨头坏死的发生率。

对股骨头血管解剖的正确认识有助于理解创伤性骨坏死的发生原因。旋股内动脉是股骨头血供的主要来源^[2-3]。通常,它起源于股深动脉,或者股动脉。旋股内动脉具有 5 支恒定的分支,其中对股骨头血供最重要的是其深支^[3],其内侧为耻骨肌,外侧为髂腰肌,在后方沿转子间线走行,旋股内动脉的深支向头侧和腹侧穿过外旋肌,在上孖肌上缘水平穿入关节囊^[4]。在股骨颈后上方,其分出 4~5 支支

持带血管。支持带血管位于关节囊内、骨质外,距离股骨头骨软骨交界处约 2~4 mm。旋股外动脉和股骨头圆凹动脉对股骨头供血较少,故旋股内动脉深支于囊内损伤后,股骨头内血供无法代偿^[4]。因此,临床中股骨头的存活直接取决于旋股内动脉的完整性。

顺行髓内钉是治疗闭合和部分开放性股骨干骨折的金标准^[5-6],然而,手术导致的并发症并不少见,包括医源性的股骨颈骨折,以及各种不适主诉^[7],例如转子区疼痛、僵硬、跛行、行走距离受限等,发生率可高达 40%^[8]。主钉或锁钉激惹、异位骨化、外展肌无力被认为是这些主诉的原因^[9]。而最严重的并发症当属股骨头坏死^[10-11],股骨干骨折本身不会损伤旋股内动脉^[12],这可能是由于在置入髓内钉时,损伤到进钉点附近的营养动脉,导致股骨头血供中断,实为一种医源性损伤^[13]。

常见的进针点有以下 3 种:A 进钉点位于大转子的顶点或其外侧;B 点位于大转子顶点的内侧、梨状肌腱的前缘,在股骨颈纵轴线的前方;C 点位于大转子顶点的内侧、梨状肌的后方,此处即梨状窝,在股骨颈纵轴线的后方^[13-14](图 2)。从进钉的难易情况考虑,经梨状窝进钉更符合人体矢状面上的股骨前弓,在解剖学和生物力学上更优,故常被推荐使用^[15]。然而,经梨状窝进钉会导致严重的肌肉软组织损伤,如外旋肌群,以及旋股内动脉深支损伤,最终引起股骨头营养动脉中断,应当引起重视,加以避免^[16]。经大转子顶点及梨状肌腱前缘进钉则较少损伤股骨头营养动脉^[17-18]。众多学者在尸检研究中也证实,所有从梨状窝进钉的患者都出现了营养血管的损伤,57% 的出现旋股内动脉的完全损伤。Dora 等^[13]报道,常用的梨状窝进针点因邻近旋股内动脉,造成后者损伤的风险几乎达 100%,静脉受损的风险为 57%。在新鲜与甲醛处理过的标本中,血管受损概率相同,故排除了标本处理过程的差异。顺行髓内钉术后发生股骨头坏死的原因在于经梨状窝进钉时旋股内动脉的分支和(或)上支持带动脉受损。在观察的 7 例尸体标本中,经梨状窝进钉既损伤旋股内动脉的深支,又损伤上支持带动脉,提醒慎重采用经梨状窝这一进针点。纳入本研究的 47 例患者,经大转子顶点进针者 38 例,均未出现股骨头坏死。经梨状窝进钉者 9 例,其中发生股骨头坏死的 3 例患者,全部由梨状窝进钉,与上述研究结论一致,表明经梨状窝进钉可能造成了股骨头供应血管的损伤,进而导致了股骨头坏死的发生。然而,也

有一些尸体标本研究得出了不同的结论, Schottel 等^[19]研究顺行髓内钉对股骨头内血流灌注的影响, 认为不论何种进针方式, 对旋股内动脉的深支均无损伤, 此外, 即时 MRI 显示股骨头内几乎完全 (97%) 得到灌注。上述结论也得到了 Kim 等^[20]的支持, 即顺行髓内钉导致成人股骨头坏死的概率极低, 可能与成人干骺端血管可为股骨头提供血供有关。但据 Sevitt 等^[3]的观点, 来自干骺端的血供无法代偿旋股内动脉深支的受损, 出现这种偏差的原因尚无满意的解释, 可能在于有些患者没有被报道, 或未被诊断出来, 或小的病灶自发性修复。如果意识到这种并发症的可能性, 可能会有更多患者被发现。

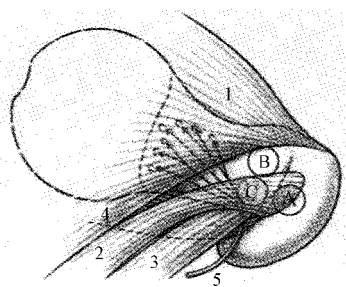


图 2 右髋关节(由上方观察)。1 为臀小肌, 2 为梨状肌, 3 为闭孔外肌, 4 为闭孔内肌, 5 为旋股内动脉深支。A 为大转子顶点, B 为大转子顶点内侧, 梨状肌腱的前缘。C 为大转子顶点的内侧, 梨状肌的后方, 此即为梨状窝(摘自 Dora C, et al. J Orthop Trauma, 2001, 15(7):488-493.)

Fig.2 The right hip joint (superior view). 1, gluteus minimus; 2, piriformis; 3, external obturator muscle; 4, internal obturator muscle; 5, deep branch of internal circumflex femoral artery. A: The tip of the greater trochanter; B: The inner part of the tip of the greater trochanter, the front edge of piriformis tendon; C: The inner part of the tip of the greater trochanter, posterior of the piriformis, piriformis fossa. (from Dora C, J Orthop Trauma. 2001, 15(7):488-493.)

Kim 等^[20]研究报告顺行髓内钉术后发生股骨头坏死总的概率是 0.2%, 在成人则为 0%, 在骨髓未闭合的患者发生率高于成人。研究发现不同年龄组股骨头坏死风险不同, <20 岁组风险为 1.1%, <18 岁组为 1.5%。之前有文章强调顺行髓内钉是青年人发生股骨头坏死的危险因素^[21], 该研究表明在成人这种情况少见。与成人不同, 青少年行顺行髓内钉后发生股骨头坏死的风险介于 1.4%~2.0%,

系统性回顾 458 例骨骼未发育完全的青少年患者, 以梨状窝作为进针点, 发生坏死的风险为 2%, 以大转子顶点作为进针点, 风险为 1.4%, 大转子顶点外侧作为进针点, 未发生骨坏死。同时, 无论以何种方式进针, 未在成人组发现股骨头坏死。此外, 股骨近端扩髓也影响到股骨头的血供, 当对青少年患者置入专为成人设计的相对过大的髓内钉时, 这个问题会加重, 这是青少年股骨干骨折后出现股骨头坏死的主要原因^[20], 发生率可达 3%~4%。有研究试图对成人患者进行解释, 认为尸体标本实验发生在解剖室, 无法获得影像学结果^[13]; 通常靠触摸梨状肌腱等解剖标志来确定入钉点, 难免会出现入钉点偏移^[12]; 尸体研究表明近 40% 的梨状窝进钉点位于旋股内动脉深支周边 1 mm 内, 意味着进钉时向内后方偏移 1 mm 则会损伤深支^[13]。Gordon 等^[22]对成人患者分析发现, 进钉点均偏内, 且髓内钉直径较大 (10 mm), 对股骨头营养血管造成损伤。另一原因可能与沿着错误方向, 或反复用力使用尖锥开口有关。造成青少年多发的原因尚不完全清楚, 可能与旋股内动脉受损多见于骨骼相对较小患者有关, 股骨近端骨髓的营养由外侧髂血管分支供应, 后者由旋股内动脉分出。MacNeil 等^[23]报告经梨状窝进钉比其他进针方式 (经大转子顶点及外侧进针) 更易出现股骨头坏死, 发生率分别为 2%、1.4%、0.0%。然后, 文章研究发现与进钉点选择并无关系^[20]。

本研究也存在一些不足, 涵盖的病例由不同单位完成手术, 术者对手术原则的认识不完全相同, 不可避免出现偏差。病例来源是产生偏差的原因, 不同单位收治股骨干骨折以及继发股骨头坏死的病例不同。最后, 随访时间 (1 年) 内可能尚未发生股骨头坏死, 导致对其发生率的低估。尽管存在上述不足, 此研究为避免出现创伤性股骨头坏死提供了理论依据, 正确地认识到进钉点选择不当可能造成的潜在损伤, 有意识地对进钉点附近软组织加以保护, 最终减少创伤性股骨头坏死的发生。

【参 考 文 献】

- [1] 孙伟. 骨坏死 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2015: 89-110.
- [2] Gautier E, Ganz K, Krugel N, et al. Anatomy of the medial femoral circumflex artery and its surgical implications [J]. J Bone Joint Surg Br, 2000, 82(5): 679-683.
- [3] Sevitt S, Thompson RG. The distribution and anastomoses of arteries supplying the head and neck of the femur [J]. J Bone Joint Surg Br, 1965, 47: 560-573.

- [4] Kalhor M, Horowitz K, Gharehdaghi J, et al. Anatomic variations in femoral head circulation[J]. Hip Int, 2012, 22(3):307-312.
- [5] Buchholz RW, Jones A. Current concepts review: fractures of the shaft of the femur[J]. J Bone Joint Surg Am, 1991, 73: 1561-1565.
- [6] Winquist RA, Hansen ST Jr, Clawson DK. Closed intramedullary nailing of femoral fractures. A report of five hundred and twenty cases[J]. J Bone Joint Surg Am, 2001, 83(12):1912.
- [7] Helmy N, Jando VT, Lu T, et al. Muscle function and functional outcome following standard antegrade reamed intramedullary nailing of isolated femoral shaft fractures[J]. J Orthop Trauma, 2008, 22(1):10-15.
- [8] Bednar DA, Ali P. Intramedullary nailing of femoral shaft fractures: reoperation and return to work[J]. Can J Surg, 1993, 36(5):464-466.
- [9] Dodenhoff RM, Dainton JN, Hutchins PM. Proximal thigh pain after femoral nailing causes and treatment[J]. J Bone Joint Surg Br, 1997, 79(5):738-741.
- [10] Shahane SA, Farhan MJ. Avascular necrosis of the head of femur after intramedullary nailing for fracture of the shaft of the femur[J]. Injury, 1996, 27(9):663-665.
- [11] Wu CC, Yu CT, Hsieh CP, et al. Femoral head avascular necrosis after interlocking nail of a femoral shaft fracture in a male adult: a case report[J]. Arch Orthop Trauma Surg, 2008, 128(4):399-402.
- [12] Graves RM, Sands KC. Avascular necrosis of the femoral head following intramedullary nailing of the femur in a skeletally mature young adult: a case report[J]. Am J Orthop (Belle Mead NJ), 2008, 37(6):319-322.
- [13] Dora C, Leunig M, Beck M, et al. Entry point soft tissue damage in antegrade femoral nailing: a cadaver study[J]. J Orthop Trauma, 2001, 15(7):488-493.
- [14] Moein CMA, Verhofstad MHJ, Bleys R, et al. Soft tissue anatomy around the hip and its implications for choice of entry point in antegrade femoral nailing[J]. Clin Anat, 2008, 21(6):568-574.
- [15] Ansari Moein CM, Verhofstad MH, Bleys RL, et al. Soft tissue injury related to choice of entry point in antegrade femoral nailing: piriform fossa or greater trochanter tip[J]. Injury, 2005, 36(11):1337-1342.
- [16] Ansari Moein C, ten Duis HJ, Oey L, et al. Functional outcome after antegrade femoral nailing: a comparison of trochanteric fossa versus tip of greater trochanter entry point[J]. J Orthop Trauma, 2011, 25(4):196-201.
- [17] Lowe JA, Min W, Lee MA, et al. Risk of injury to the superior gluteal nerve when using a proximal incision for insertion of a piriformis-entry reamed femoral intramedullary nail: a cadaveric study[J]. J Bone Joint Surg Am, 2012, 94(15):1416-1419.
- [18] Farhang K, Desai R, Wilber JH, et al. An anatomical study of the entry point in the greater trochanter for intramedullary nailing[J]. Bone Joint J, 2014, 96(9):1274-1281.
- [19] Schottel PC, Hinds RM, Lazaro LE, et al. The effect of antegrade femoral nailing on femoral head perfusion: a comparison of piriformis fossa and trochanteric entry points[J]. Arch Orthop Trauma Surg, 2015, 135(4):473-480.
- [20] Kim JW, Oh JK, Byun YS, et al. Incidence of avascular necrosis of the femoral head after intramedullary nailing of femoral shaft fractures a multicenter retrospective analysis of 542 cases[J]. Medicine, 2016, 95(5):4.
- [21] Mileski RA, Garvin KL, Huurman W. Avascular necrosis of the femoral head after closed intramedullary shortening in an adolescent[J]. J Pediatr Orthop, 1995, 15:24-26.
- [22] Gordon JE, Khanna N, Luhmann SJ, et al. Intramedullary nailing of femoral fractures in children through the lateral aspect of the greater trochanter using a modified rigid humeral intramedullary nail: preliminary results of a new technique in 15 children[J]. J Orthop Trauma, 2004, 18(7):416-422.
- [23] MacNeil JA, Francis A, El-Hawary R. A systematic review of rigid, locked, intramedullary nail insertion sites and avascular necrosis of the femoral head in the skeletally immature[J]. J Pediatr Orthop, 2011, 31(4):377-380.

(收稿日期: 2018-08-01; 修回日期: 2018-12-15)

(上接第 168 页)

- [13] 李建国, 谢兴文, 李鼎鹏, 等. 中药淫羊藿治疗骨质疏松症的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(3):389-393.
- [14] 卢建华, 卢焱超, 金红婷, 等. 红曲对去卵巢大鼠骨质疏松模型血清 ALP, TRAP 及骨组织 TNF- α , RANK 表达的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2017, 25(9):5-8.
- [15] 章明放, 黄凤歧, 谭郁彬, 等. 去势大鼠血清钙素水平及意义[J]. 中国骨质疏松杂志, 1999, 5(3):25-27.
- [16] Yuan H, Xiao L, Min W, et al. Bu-Shen-Tong-Luo decoction prevents bone loss via inhibition of bone resorption and

enhancement of angiogenesis in ovariectomy-induced osteoporosis of rats[J]. J Ethnopharmacol, 2018, 220:228-238.

- [17] Sun P, Liu Y, Deng X, et al. An inhibitor of cathepsin K, icariin suppresses cartilage and bone degradation in mice of collagen-induced arthritis[J]. Phytomedicine, 2013, 20(11):975-979.
- [18] Panwar P, Law S, Jamroz A, et al. Tanshinones: A novel class of ectosteric anti-resorptives[J]. Br J Pharmacol, 2018, 175(6):902-923.

(收稿日期: 2018-10-30; 修回日期: 2018-11-12)