

(Sub)acute thoracale pijn bij adolescenten en jongvolwassenen: banaal of fataal?

I. ELENS^{1, 2}, F. VAN DURME², M. GEWILLIG^{3, 4}

Samenvatting

(Sub)acute thoracale pijn bij jongeren en jongvolwassenen is een vaak voorkomend probleem dat meestal een goedaardige oorsprong kent. Ernstige oorzaken kunnen myocardischemie, spanningspneumothorax, aortadissectie, ruptuur van een aorta-aneurysma, een ernstige astma-aanval, een longembolie, een slokdarmruptuur of een maagperforatie zijn. Bij deze leeftijdscategorie moet er steeds gevraagd worden naar het gebruik van drugs, in het bijzonder cocaïne. In zeldzame gevallen ligt myocardischemie of acute dissectie van intra- en extrathoracale vaten immers aan de basis van pijn op de borstkas na cocaïnegebruik.

Ook bij patiënten die een cardiale ingreep ondergingen, is pijn op de borstkas veelal goedaardig. Toch moet de arts hier op zijn hoede zijn voor specifieke en ernstige, maar zeldzame verwickelingen. Na de uitsluiting van ernstige onderliggende pathologieën wordt er zo nodig verder gericht onderzoek uitgevoerd. Bij 40% van de patiënten blijft de oorzaak van de pijn echter onduidelijk. Geruststelling en educatie van de adolescent en diens familie zijn uitermate belangrijk bij deze gevallen van „idiopathische thoracale pijn”.

Inleiding

Thoracale pijn vormt bij jongeren een vaak voorkomende aanmeldingsklacht en plaatst de spoed-, de kinder- of de huisarts al gauw voor een diagnostische patstelling. Dit artikel wil de basisarts informeren over de pragmatische aanpak van deze courante problematiek.

De speciale situatie van een jongere die zich na openhartchirurgie, meer bepaald een Ross-ingreep, aandient met thoracale pijn, wordt kort belicht. In een dergelijk geval moet de arts immers bedacht zijn op zeldzame, maar ernstige verwickelingen. Gezien de leeftijdsgroep wordt er ook dieper ingegaan op de relatie tussen cocaïnegebruik en thoracale pijn.

Ziektegeschiedenis

Een 21-jarige jongeman meldt zich aan op de spoedafdeling met hevige thoracale pijn die twee dagen eerder ontstond tijdens een weekendje hengelen met vrienden. Drie maanden voordien had hij een

Ross-operatie (vervanging van de aortaklep door de native pulmonalis-klep en implantatie van een „homograaft” in pulmonalispositie) ondergaan wegens aortaklepinsufficiëntie (AI) ten gevolge van een bicuspidale aortaklep.

De patiënt is afebriel en hemodynamisch stabiel. Hij vermeldt een variabele, ademhalingsgebonden, stekende pijn parasternaal links naast het operatielitteken, zonder uitstraling. Hij herinnert zich geen voorafgaand trauma. Er bestaat geen relatie tussen de klachten en de inspanningen, de houding of het voedingspatroon. Hoesten, dyspneu, syncopen, hevige braken, malaise of koorts zijn afwezig. De postoperatieve medicatie (acetylsalicylzuur 160 mg en bisoprolol 2,5 mg) was sinds één week gestopt. Astma werd preoperatief uitgesloten.

De bloeddruk, de saturatie en de polsslag zijn normaal. Stuwung van de halsvenen, oedemen, subcutaan emfyseem of een pulserende suprasternale massa zijn afwezig.

Auscultatie van het hart, de longen en het abdomen toont geen afwijkingen. In de vier ledematen worden normale symmetrische pulsaties gevoeld. Percussie en palpatie van de borst- en de buikwand leveren naast lokale drukpijn geen bijzonderheden op.

Het ongewijzigde ecg is te zien in figuur 1. De anterolaterale repolarisatiestoornissen zijn vermoedelijk restletsels van overbelasting bij een belangrijke AI. De thoraxfoto sluit een belangrijke pneumothorax, pleura-uitstorting, ribfracturen of een lobaire pneumonie uit en maakt dissectie van de aorta of ruptuur van een aorta-aneurysma weinig waarschijnlijk. De biochemische analyses (de D-dimeren, de cardiale enzymen, de hematologische telling en de C-reactieve proteïne (CRP)) blijven negatief. Er wordt geen urineanalyse verricht ter opsporing van cocaïnemetabolieten aangezien er niet direct aanwijzingen zijn voor druggebruik.

¹ Student derde master geneeskunde 2009-2010, KU Leuven.

² Dienst cardiologie, Algemeen Ziekenhuis Zusters van Barmhartigheid, Ronse.

³ Dienst kindercardiologie, UZ Leuven campus Gasthuisberg.

⁴ Correspondentieadres: prof. dr. M. Gewillig, dienst kindercardiologie, UZ Leuven campus Gasthuisberg, Herestraat 49, 3000 Leuven; e-mail: marc.gewillig@uzleuven.be

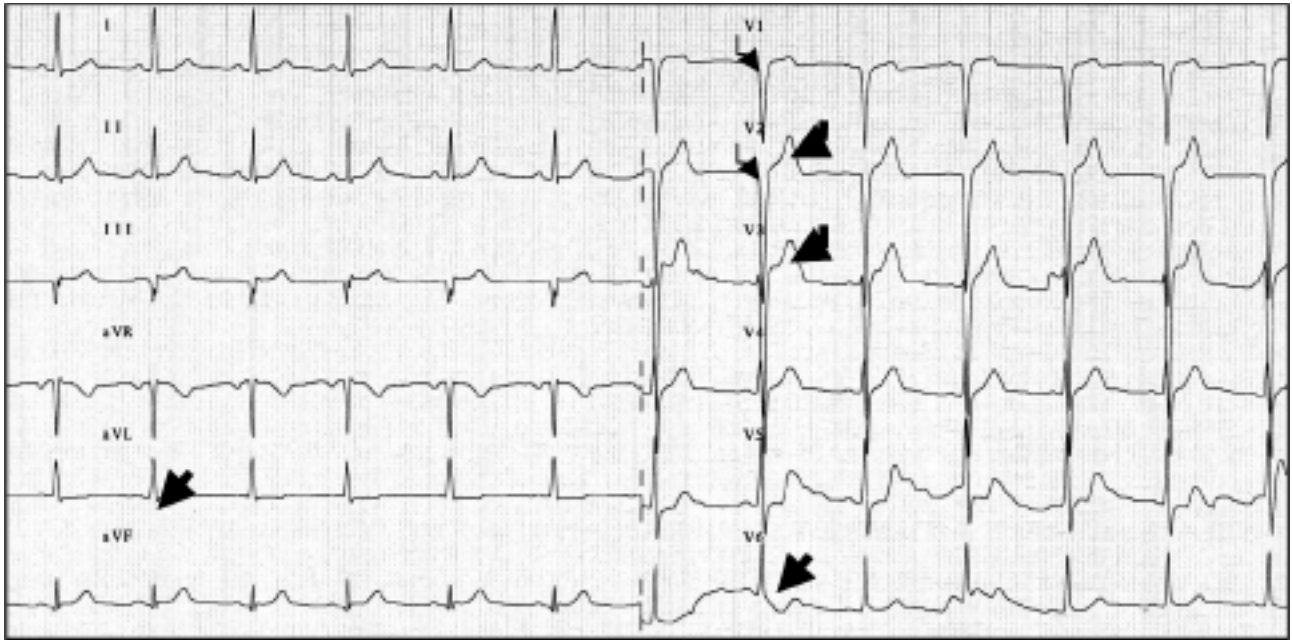


Fig. 1: Ecg bij aanmelding op de spoedafdeling. Het onveranderde ecg toont een sinusritme van 76/min, naast reeds gekende Q-golven in V1-V2 (smalle pijlen), alsook tekenen van linkerventrikelhypertrofie en anterolaterale repolarisatiestoornissen (dikke pijlen). Geen argumenten voor peri- en/of myocarditis of ritmestoornissen.

Oorzaken van thoracale pijn bij adolescenten

Tabel 1 geeft een overzicht van de oorzaken van thoracale pijn bij adolescenten (1-6). Twee specifieke situaties, relevant voor de patiënt in deze casus, worden meer uitgebreid besproken.

Thoracale pijn en cocaïnegebruik

Tabel 2 geeft een overzicht van de acute en de chronische effecten van cocaïnegebruik op het cardiovasculaire stelsel (7-9). Meestal wordt de thoracale pijn veroorzaakt door rhabdomyolyse of pneumothorax (10-12).

TABEL 1

Meest voorkomende oorzaken van (sub)acute thoracale pijn bij adolescenten.

	Acuut	Subacuut
Cardiaal	<ul style="list-style-type: none"> - myocardischemie - aortadissectie - ruptuur aorta-aneurysma 	<ul style="list-style-type: none"> - pericarditis - postpericardiotomiesyndroom
Pleuraal/pulmonaal	<ul style="list-style-type: none"> - (spannings)pneumothorax - acute astma-aanval 	<ul style="list-style-type: none"> - (pleuro)pneumonie - pleuritis - longembolie
Gastro-intestinaal	<ul style="list-style-type: none"> - syndroom van Boerhaave - caustische slokdarmverbranding 	<ul style="list-style-type: none"> - reflux - motiliteitsstoornissen - ulcus pepticum - aandoeningen van de viscera
Musculoskeletaal		<ul style="list-style-type: none"> - posttraumatische letsels - myositis, costochondritis - morfologische afwijkingen thoraxwand - neuralgische pijn
Andere		<ul style="list-style-type: none"> - herpes zoster - ontwikkelend borstklierweefsel - hyperventilatie

TABEL 2
Acute en chronische cardiovasculaire effecten van cocaïnegebruik.

Acute effecten van cocaïnegebruik	Chronische effecten van cocaïnegebruik
<ul style="list-style-type: none"> - acute bloeddrukverhoging <ul style="list-style-type: none"> • ruptuur atheroomplaat • dissectie (extra)thoracale vaten - stimulatie trombocytanaggregatie - toename viscositeit - coronaire dilatatie gevolgd door langdurige spasmen - proaritmogeen effect - toename hartsnelheid 	<ul style="list-style-type: none"> - acceleratie ontwikkeling hypertensie - acceleratie atherosclerose - cardiomyopathie <ul style="list-style-type: none"> • hypertrofisch • congestief - linkerventrikelhypertrofie

Toch dient maar liefst 6% van de patiënten met thoracale pijn na cocaïnegebruik zich aan met een acuut coronair syndroom (ACS). Een ACS kan zich zowel bij het eerste als bij consecutief gebruik voordoen. Het risico is het hoogst het eerste uur na consumptie (8). De pathogenese van een ACS is multifactorieel. Meestal wordt de myocardischemie veroorzaakt door coronaire spasmen. In 50% van de gevallen van een ACS na cocaïnegebruik wordt er geen significante coronaire atherosclerose gezien tijdens een coronarografie (8). Naast coronaire spasmen dragen ook een acute bloeddrukverhoging, stimulatie van de trombocytanaggregatie en een stijging van de viscositeit en het hartritme bij tot de zuurstofnood. Ten slotte beïnvloedt cocaïne de werking van verschillende cardiale ionenkanalen, wat kan leiden tot ritmestoornissen en zelfs ventriculaire fibrillatie (8, 9, 12).

Bij herhaaldelijk gebruik leidt de chronische blootstelling aan catecholaminen tot hypertensie en zowel hypertrofische als congestieve cardiomyopathie (8). Stimulatie van apoptose leidt tot structurele defecten in het endotheel, waardoor dit meer permeabel wordt wordt voor LDL-partikels (low-density-lipoproteïnapartikels) en er voortijdig atherosclerose optreedt (8, 9, 12).

Thoracale pijn en cardiale ingrepen

Banale oorzaken van postoperatieve thoracale pijn na een openhartoperatie omvatten lokale wondverwikkelingen en neuralgische pijn. Het postpericardiotomie-syndroom, dat vermoedelijk een immunologische oorsprong kent, ontstaat één tot enkele weken na een cardiaal trauma door ischemie of heelkundig ingrijpen. De pijn kan zowel myocardischemie als pleuritis of pericarditis doen vermoeden (13).

Acute dissectie is een zeldzame complicatie na een cardiochirurgische ingreep. Luciani et al. observeerden over een termijn van twaalf jaar één geval van dissectie bij 32 patiënten met postoperatieve dilatatie (14). Acute dissectie kan tot vele jaren na de ingreep optreden

(15). Mechanismen voor acute dissectie zijn overrekking van de aorta, poststenotische dilatatie of lekkage ter hoogte van de anastomose of de peroperatieve cannulatie (16). Een knik in de coronaire vaten na reïmplantatie kan aanleiding geven tot plotse ischemie. Ook andere studies beschreven gevallen van plots overlijden (17-20).

Na cardiochirurgische ingrepen moet men echter voor ogen houden dat door de heelkundige procedure de nociceptie van het hart en de grote vaten verstoord is. Indien de patiënt bij ischemie al pijn gewaarwordt, zal deze pijn zich dan ook niet voordoen volgens het typisch angineuze patroon.

Initiële aanpak en diagnostische uitwerking

Klinische beslissingsregel

Volgens een studie van Marsan et al. bedraagt de prevalentie van een ACS bij personen jonger dan 40 jaar die zich op de spoedafdeling aandienen met acute thoracale pijn met een normaal ecg, de afwezigheid van cardiale risicofactoren en normale cardiale merkers slechts 0,14% (21). Gezien de lage prevalentie van ernstige onderliggende oorzaken moet thoracale pijn binnen deze leeftijdscategorie op een doeltreffende, maar voldoende sensitieve manier onderzocht worden (1-4, 22). Een pragmatische klinische beslissingsregel wordt weergegeven in figuur 2.

Levensbedreigende situaties: één blik volstaat

De patiënt met een myocardinfarct dient zich klassiek aan met hevige, klamme transpiratie, bleekheid, dyspneu en mogelijk bewustzijnsverlies. Ernstige dyspneu,

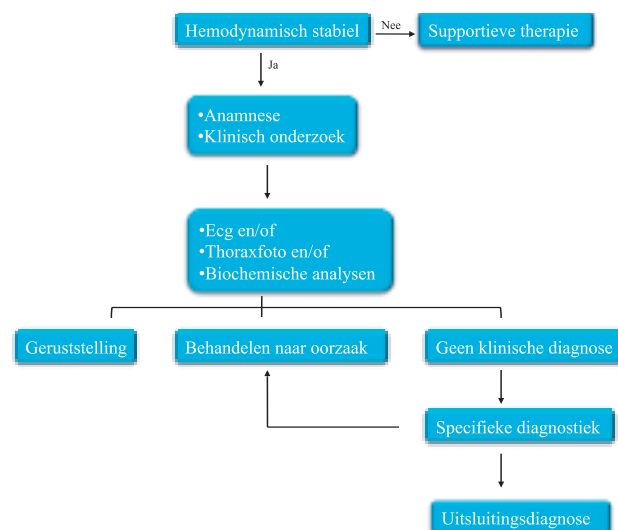


Fig. 2: Initiële opvang en diagnostiek van (sub)acute thoracale pijn bij adolescenten.

gestuwde halsvenen, tracheale deviatie, geagiteerdheid en stuwning van het gelaat vormen de handtekening van een spanningspneumothorax. De combinatie van shock en asymmetrische of afwezige pulsaties wijst op aortadissectie of aneurysmaruptuur. Hevig (bloed)braken gevolgd door thoracale pijn, dyspneu en subcutaan emfyseem zijn typische, maar niet-noodzakelijke elementen bij het syndroom van Boerhaave.

Anamnese

Algemene gegevens zoals eventuele familiale aandoeningen, de persoonlijke voorgeschiedenis en medicatie- of druggebruik worden nagevraagd. Ook moet er gepeild worden naar voorafgaande trauma's of activiteiten. Na duiken bijvoorbeeld kan pneumomediastinum of -thorax ontstaan.

Tijdens de pijnanamnese peilt men naar 1. de start en de duur, 2. de kwaliteit en de kwantiteit, 3. de locatie en de uitstraling, 4. de beïnvloedende condities, zoals de ademhalingscyclus, de temperatuurschommelingen, de houding, de maaltijden en de inspanningen en 5. de geassocieerde condities.

Niet-angineuze pijn

Begeleidende dyspneu doet een pulmonale of cardiale oorzaak vermoeden. Concomitante of voorafgaande koorts past bij het beeld van (luchtweg)infecties, perien/of myocarditis en eventueel het postpericardiotomiesyndroom. Stekende ademhalings- en/of houdingsgebonden pijn wijst op prikkeling van de pleurae of het pericard. Anteflexie van de romp zal bij pancreatitis en pericarditis de pijn verlichten. Pijn die erger wordt bij beweging of lokale manipulatie, is vaak van musculoskeletale oorsprong. Pijn tijdens het slikken, de maaltijd en vasten is suggestief voor respectievelijk oesofagitis, maagulcus en gastritis. Bij nachtelijke klachten situeert de oorzaak zich vaak in de slokdarm. Plotse koude als uitlokkende factor maakt astma of motiliteitsstoornissen van de slokdarm waarschijnlijker. Paresthesiën en ijhoofdigheid treden klassiek op bij hyperventilatie.

Angineuze pijn

In tegenstelling tot niet-angineuze pijn betreft het hier een vrij specifiek patroon. De patiënt klaagt over een toesnoerende, nijpende pijn die geleidelijk erger wordt. De pijn situeert zich retrosternaal en straalt eventueel uit. Inspanningen lokken de klachten uit en de onderbreking van de activiteiten of de toediening van nitraten geeft verlichting.

Klinisch onderzoek

Algemeen klinisch onderzoek

Vitale parameters zoals de bloeddruk, de perifere pulsaties, de hartfrequentie, de capillaire vullingstijd en de huidskleur worden geregistreerd. Het uitwendige onderzoek richt zich op de algemene lichaamsbouw en -houding, de

aanwezigheid van thoraxtrauma's, de jugulaire vullings-toestand, de ventilatiebewegingen en -frequentie, alsook de huid. Naast auscultatie van het hart en de longen percuteert en palpeert men ook de borstkas met speciale aandacht voor lokale drukpijn en de aanwezigheid van pulsus paradoxus of adenopathieën. Aanvullend worden ook het abdomen en de neurologische toestand van de patiënt geëvalueerd.

Specifieke klinische bevindingen

Herpes zoster herkent men aan de pathognomische huidletsels die volgens het geaffecteerde dermatoom verlopen. De pijn kan de huidruptie echter ook voorafgaan.

Een pericardiaal of pleuraal wrijfgeruis kan geobserveerd worden bij respectievelijk pericarditis en pleuritis. Beide zijn mogelijk bij het postpericardiotomiesyndroom. Bij pleuropneumonie registreert men een doffe percussie van de thorax, al dan niet in combinatie met crepitaties. Een hypertympane borstkas suggereert dan weer een pneumothorax of hyperinflatie bij een acute astma-aanval. In het laatste geval kan mogelijk ook „wheezing” optreden.

Bij een pneumomediastinum kan de aandachtige onderzoeker soms subcutane crepitaties observeren.

Bij drukpijn in het rechterhypochondrium gaat het mogelijk om cholecystitis. Sternale drukpijn kan wijzen op pericarditis.

Technische onderzoeken

Thoraxfoto

Obstructie van de uitstroombaan van het linkerventrikel, peri- en/of myocarditis, hartfalen of tamponade kunnen aan de basis liggen van cardiomegalie. Andere observaties zijn fracturen, hyperinflatie (een ernstige astmaopstoot), pleurale effusie en pulmonaal infiltraat bij pleuropneumonie of het postpericardiotomiesyndroom, atelectase, „air-trapping” bij de ingestie van een corpus alienum en de aanwezigheid van lucht bij pneumomediastinum of -thorax.

Biochemische analyses

De bepaling van de cardiale enzymen verschaft informatie over eventuele schade aan het myocardweefsel. Naast een ionogram, de hematologische formules en de ontstekingsparameters zijn andere bepalingen enkel relevant na suggestief klinisch onderzoek en een grondige anamnese.

Ecg

Afhankelijk van het tijdsinterval na myocardischemie levert een ecg verschillende bevindingen op. Achtereenvolgens kunnen hyperacute en spitse T-golven, ST-segmentelevatie, negativering van T-golven en normalisatie van het ST-segment waargenomen worden om uiteindelijk Q-golven als blijvend letsel van necrose te observeren. In de acute fase kunnen ook reciproke veranderingen in de opponente afleidingen waargenomen worden.

Het klassieke ecg-beeld bij pericarditis omvat initieel een verlenging en een depressie van het PR-interval. Later verschijnen er negatieve T-toppen en ST-elevaties zonder een duidelijke anatomische correlatie. Een longembolie kan vermoed worden bij een zogenaamd SIQIIITIII-beeld (de combinatie van diepe S-golven in afleiding I met Q-golven en negatieve T-toppen in afleiding III), draaiing van de hartas naar rechts, negatieve T-toppen rechts precordiaal, late transitie van de R-golf precordiaal en een (on)volledig rechterbun-deltakblok.

Bij een laagdrempelige ecg-registratie moet men echter rekening houden met vaak voorkomende, niet-relevante afwijkingen. Een Sokolow-index tot 35 mm of afwijkingen van het ST-segment kunnen bij de jonge atleet nog normaal zijn. Vroege repolarisatie is, meestal bij jonge mannen, een fysiologische variant gekenmerkt door ST-elevaties.

Verder beleid

Meer diepgaand onderzoek naar de onderliggende oorzaken gebeurt op geleide van klinische of anamnestiche bevindingen.

Een grondige cardiale oppuntstelling is aangewezen bij een suggestieve familiale of pijnanamnese, een verhaal van syncope of reanimatie, een patiënt met structureel hartlijden en een patiënt na een cardiochirurgische ingreep. Tot 40% van de presentaties van thoracale pijn bij jongeren blijft onopgehelderd (1).

Besluit

(Sub)acute thoracale pijn bij jongeren stelt de arts voor een diagnostisch dilemma. Toch gaat het in de meerderheid van de gevallen om niet-levensbedreigende situaties. Ernstige oorzaken moet men via een gericht klinisch onderzoek en een grondige anamnese, eventueel aangevuld met minimale technische onderzoeken, uitsluiten en opvangen. De diagnostische aanpak van de adolescent die een Ross-procedure onderging, verloopt analoog, maar hier moet de arts beducht zijn op zeldzame, ernstige verwickelingen.

Thoracale pijn ontstaan na cocaïnegebruik heeft meestal een musculoskeletale oorsprong. Een acuut coronair syndroom (ACS) of dissectie van intra- en extrathoracale vaten zijn zeldzame verwickelingen na de consumptie van cocaïne.

In 40% van de gevallen van (sub)acute thoracale pijn bij jongeren worden geen duidelijke aanknopingspunten gevonden. Bij alle patiënten, maar vooral bij deze laatste groep, zijn educatie en geruststelling primordiaal.

Wat betreft deze casus wordt de jongeman na een korte observatie, advies en geruststelling ontslagen. De duidelijke drukpijn in afwezigheid van alarmsymptomen of andere klinische aanknopingspunten suggereert

een musculoskeletale oorzaak. Tijdens de verdere opvolging doen zich geen bijzonderheden voor.

Mededeling

Geen belangenconflict en geen financiële ondersteuning gemeld.

Abstract

(Sub)acute chest pain in adolescents: banal or fatal?

(Sub)acute chest pain remains a common problem in adolescents. Although mostly benign, life-threatening conditions may have an analogous clinical presentation. Myocardial ischemia, tension pneumothorax, aortic dissection, rupture of an aortic aneurysm, acute asthma attack, pulmonary embolism, esophageal rupture or gastric perforation are serious conditions which may be detected by anamnesis and clinical examination. When appropriate, an electrocardiography, a chest radiography and a biochemical analysis may be performed.

Drug abuse, particularly cocaine, has to be verified in every adolescent presenting chest pain since it usually has a musculoskeletal origin. Still, 6% of the patients will be diagnosed with an acute coronary syndrome. Drug abuse presents an additional risk of dissection of intra- and extrathoracic vessels.

In patients who underwent a Ross-procedure in the past, chest pain is more likely to be benign. Still, in these patients the physician has to exclude specific post-operative complications such as myocardial ischemia, dissection of the aorta or rupture of an aortic aneurysm.

After emergency measures in clinically unstable patients and the exclusion of serious underlying conditions, further diagnostic investigations or causal treatment of a suspected pathology can be started. In 40% of all cases however, the underlying cause of the chest pain remains unclear. Reassurance and education of the adolescent and his family are crucial in these cases of „idiopathic chest pain”.

Literatuur

1. TALNER NS, CARBONI MP. Chest pain in the adolescent and young adult. *Cardiol Rev* 2000; 8: 49-56.
2. WILEY JF. Approach to chest pain in children. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2010.
3. EVANGELISTA JA, PARSONS M, RENNEBURG AK. Chest pain in children: diagnosis through history and physical examination. *J Pediatr Health Care* 2000; 14: 3-8.
4. LEUNG AK, ROBSON WL, CHO H. Chest pain in children. *Can Fam Physician* 1996; 42: 1156-1160.
5. OSULA S, BELL GM, HORNING RS. Acute myocardial infarction in young adults: causes and management. *Postgrad Med J* 2002; 78: 27-30.

6. BENSE L, EKLUND G, WIMAN LG. Smoking and the increased risk of contracting spontaneous pneumothorax. *Chest* 1987; *92*: 1009-1012.
7. HOLLANDER JE, HOFFMAN RS, GENNIS P, et al. Cocaine-associated chest pain: one-year follow-up. *Acad Emerg Med* 1995; *2*: 179-184.
8. POZNER CN, LEVINE M, ZANE R. The cardiovascular effects of cocaine. *J Emerg Med* 2005; *29*: 173-178.
9. MORGAN PM. Cardiovascular complications of cocaine abuse. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2010.
10. MAEDER M, ULLMER E. Pneumomediastinum and bilateral pneumothorax as a complication of cocaine smoking. *Respiration* 2003; *70*: 407.
11. JANES SM, IND PW, JACKSON J. Images in thorax. Crack inhalation induced pneumomediastinum. *Thorax* 2004; *59*: 360.
12. TÓTH AR, VARGA T. Myocardium and striated muscle damage caused by licit or illicit drugs. *Leg Med (Tokyo)* 2009; *11 Suppl 1*: S484-S487.
13. STELZNER TJ, KING TE JR, ANTONY VB, SAHN SA. The pleuropulmonary manifestations of the postcardiac injury syndrome. *Chest* 1983; *84*: 383-387.
14. LUCIANI GB, MAZZUCCO A. Aortic root disease after the Ross procedure. *Curr Opin Cardiol* 2006; *21*: 555-560.
15. KINCAID EH, MALONEY JD, LAVENDER SW 2nd, KON ND. Dissection in a pulmonary autograft. *Ann Thorac Surg* 2004; *77*: 707-708.
16. GUNTHEROTH WG, SPIERS PS. Does aortic root dilatation with bicuspid aortic valves occur as a primary tissue abnormality or as a relatively benign poststenotic phenomenon? *Am J Cardiol* 2005; *95*: 820.
17. DUEBENER LF, STIERLE U, ERASMI A, et al. Ross procedure and left ventricular mass regression. *Circulation* 2005; *112*: 1415-1422.
18. SIEVERS HH, HANKE T, STIERLE U, et al. A critical reappraisal of the Ross operation: renaissance of the subcoronary implantation technique? *Circulation* 2006; *114*: I504-I511.
19. TAKKENBERG JJ, KLIEVERIK LM, SCHOOF PH, et al. The Ross procedure: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2009; *119*: 222-228.
20. ELKINS RC, THOMPSON DM, LANE MM, ELKINS CC, PEYTON MD. Ross operation: 16-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; *136*: 623-630, 630.e1-5.
21. MARSAN RJ JR, SHAVER KJ, SEASE KL, SHOFER FS, SITES FD, HOLLANDER JE. Evaluation of a clinical decision rule for young adult patients with chest pain. *Acad Emerg Med* 2005; *12*: 26-31.
22. RINGSTROM E, FREEDMAN J. Approach to undifferentiated chest pain in the emergency department: a review of recent medical literature and published practice guidelines. *Mt Sinai J Med* 2006; *73*: 499-505.