

Nenäverenvuoto

Kaikissa nenäverenvuodoissa tulee pyrkiä vuodon paikantamiseen ja täsmähoitoon. Hyvä ensihoito ja yksinkertainen perusvälineistö auttavat tyrehtyttämään vuodon lähes aina. Yli 90 % vuodoista tulee nenän väliseinän etuosasta, jolloin ne voidaan hoitaa joko laapiksella tai koaguloida elektrokauterisaatiolla. Avoterveydenhuollossa valmiit etutamponit ovat käteviä, jos etuosan vuodon tyrehtyttämiseen ei ole sopivia välineitä tai vuoto tulee nenän takaosasta. Erikoissairaanhoitossa voidaan kapeiden ja jäykkien tähyntinten avulla hoitaa myös useimmat takaosan vuodot paikallisesti. Ellei vuotokohta löydy, saadaan vuoto useimmiten loppumaan polttamalla tai klipsaamalla nenän valtasuoni arteria sphenoplatina. Se voidaan myös embolisoida. Jokainen nenäverenvuotopotilas tarvitsee kirjalliset koti- ja jatkoahoito-ohjeet.

Nenäverenvuodon hoidossa tulee pyrkiä vuotokohdan löytämiseen ja paikalliseen koaguloimiseen. Kun vuotokohta löytyy, hoito kyllä onnistuu. Usein jo paikallinen kompressio ja verisuonia supistava nenäsuihke tyrehtyttävät vuodon (Kreml ja Noorily 1995). Nenän takaosan verenvuodot ovat pahimmillaan hyvin hankalia, ja ne hoidetaan useimmiten erikoissairaanhoitossa. Joskus potilas tarvitsee osastohoitoa ja vuoto tyrehtyy lopullisesti vasta usean erikoisan yhteistyön avulla.

Otsalamppu, nenäspekula ja jäykkä imuputki ovat välttämättömiä nenän etuosan vuotojen hoitamisessa. Takaosan vuodoissa tarvitaan lisäksi jäykkää tähyntimiä. Tuoreisiin nenämurtumiin liittyvä verenvuoto tyrehtyy useimmiten kompressiolla. Niukkaakin vuo-

toa hoidettaessa on käytettävä suojakäsineitä ja riittävän suurta maskia, mieluiten visiirimaskia. Nenäverenvuoto on useimmiten yksittäinen oire, eikä sen taustalta kovin usein löydy dramaattisempia syitä kuin nenän kaivaminen tai limakalvon kuivuus. Vuotoja esiintyy enemmän talvi- ja juhla-aikaan.

Ensiapu

Potilaat ovat usein hätäntyneitä verenvuodosta ja arvioivat tyypillisesti vuodon määräksi pesuvadillisen tai ämpärillisen. Ennen nenään katsomista potilasta rauhoitetaan. Paksut vaatteet riisutaan, ja potilas ohjataan odotustilaan tai seurantahuoneeseen. Häntä kehoitetaan niistämään nenä reippaasti tyhjäksi hyytymistä, istumaan etukumarassa ja puristamaan sieraimia tiukasti yhteen nenän luisen osan etupuolelta yhtämittaisesti vähintään kymmenen minuutin ajan. Hoitajan tai lääkärin on syytä valvoa ohjeiden noudattamista. Niistämisen jälkeen kumpaankin sieraimeseen voidaan suihkauttaa kaksi ksylometatsoliinisuihkausta. Potilaalle annetaan kaarimalja, johon hän voi oksentaa niellyn veren ja sylkeä suuhun valuvan veren. Ennen hoitotoimenpiteitä arvioidaan potilaan yleistila. Jos vuoto on todella runsas tai potilas on kalpea tai huonovointinen, avataan infuusioreitti (Kucik ja Clenney 2005). Hyvin huonokuntoiselle potilaalle hoitotoimenpiteet voidaan tarvittaessa tehdä makuulla pääpuoli kohotettuna.

Potilaan haastattelu ja tutkiminen avoterveydenhuollossa

Nenäverenvuotopotilaalta kysyttävät tiedot on lueteltu **TAULUKOSSA** (Viehweg ym. 2006).

TAULUKKO. Nenäverenvuotopotilaan anamneesi.

Millaisessa tilanteessa vuoto alkoi? spontaani nenävamma
Kummasta sieraimesta vuoto alkoi?
Valuiko veri ensin suuhun vai nenästä ulos?
Aikaisemmat vuodot ja niiden hoito
Viimeaikaiset sairaudet ja niiden hoito, etenkin ylähengitystietulehdukset allerginen tai muu nuha
Säännöllinen, etenkin antitromboottinen lääkitys viimeisin INR-arvo
Alkoholin ja kokaiinin käyttö
Tupakointi
Mustelmataipumus
Suvun vuotosairaudet

Potilasta on parasta tutkia tämän ollessa istuma-asennossa ja pää suorassa. Koska jopa 95 % vuodoista tulee nenän väliseinän etuosasta, huomio kannattaa kiinnittää etenkin sinne. Nenäspekulan ja kirkkaan otsalampun avulla alueelle saadaan onneksi erinomainen näkymä. Usein vuotokohta näkyy pienenä suononpäänä tai hyytymänä. Kolme paksuhkoa valtimoa yhdistyy väliseinän etuosassa, ja siksi pienikin limakalvorikko saattaa vuotaa yllättävän runsaasti (Chiu ja Dunn 2006). Jos vuoto tulee taaempaa, on myöhempää tähtystystä ajatelleen arvokasta tietää, näyttäväkö veri valuvan nenäkäytävän pohjalta vai kuorikkotason yläpuolelta.

Vuoto väliseinän etuosasta

Puuduttaminen ja poltto. Vuotokohta puudutetaan ennen koaguloimista. Riittävän suuri pumpulituppo kostutetaan lidokaiinilla (40 mg/ml) ja parilla tipalla adrenaliinia (1 mg/ml), ja se asetetaan vuotokohtaan päälle. Pumpuliin voidaan vielä lisätä traneksaamihappoinjektionestettä (100 mg/ml). Potilasta pyydetään painamaan jälleen sieraimia tiukasti yhteen vähintään 15 minuutin ajan.

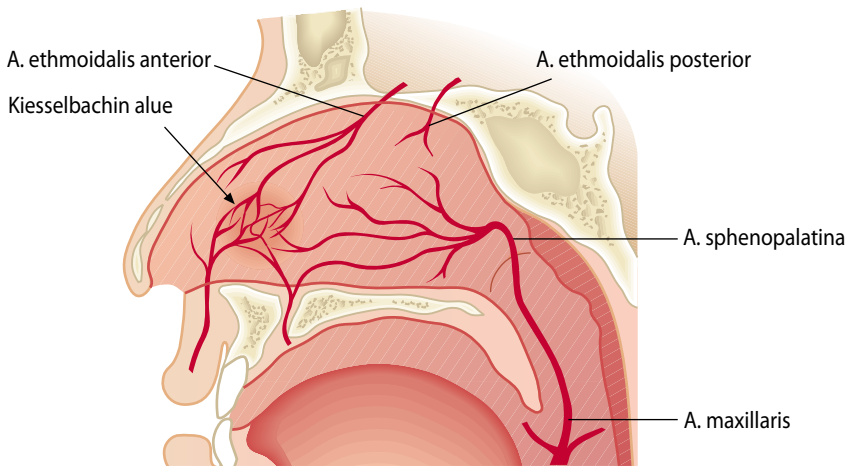
Nenäverenvuodon hoito on täsmähoitoa. Jos vuotokohtaa ei ole missään vaiheessa näkynyt, on limakalvojen summittainen poltto paitsi hyödyttömyä myös haitallista. Poltto aiheuttaa aina limakalvovaurion, joka saattaa aiheuttaa

uuden vuodon polttokohdan ja atrofisen limakalvon rajapintaan. Poltto hopeanitraatilla eli laapiksella on hyvä hoito, jos vuoto on laikannut kompression ja puudutuksen aikana. Aktiiviseen vuotoon se ei auta. Vuotokohtaa sivellään jäädytetyllä laapistikulla muutaman sekunnin ajan niin, että limakalvo muuttuu valkoiseksi. Tämän jälkeen käsitelty kohta neutraloidaan painamalla sitä kevyesti parilla keittosuolaliuokseen kastetulla pumpulitupolla, minkä jälkeen limakalvo kuivataan painamalla sitä kuivalla pumpulitupolla.

Bipolaaripoltossa pinsettien kärjet asetetaan vuotokohtaan molemmin puolin, jolloin kärkien väliin jäävä limakalvo koaguloituu. Imudiatermiainstrumentti asetetaan suoraan vuotokohtaan päälle. Jälkineutralointia ei tarvita. Jos vuoto on pientä tihkua laajalta alueelta, siihen auttaa usein vuotoalueen päälle asetettu traneksaamihappoinjektionesteseen kostutettu nihkeä Spongostan-pala (Blomgren ja Atula 2008).

Seuranta. Vuodon loputtua potilasta on hyvä seurata poliklinikassa vähintään puolen tunnin ajan. Tällöin hoitaja tai lääkäri käy koti- ja jälkihoito-ohjeet läpi potilaan kanssa ja antaa ne mukaan kirjallisena. Tilanteissa, joissa vuoto uusii tai on loppunut, vaikkei vuotokohtaa löytynyt, voi olla järkevää hakeutua seuraavassa vuototapauksessa suoraan erikoissairaanhoidon. Paikallinen käytäntö on syytä varmistaa etukäteen.

Jälkihoito. Riippumatta käytetystä hoitomenetelmästä limakalvo tarvitsee sen jälkeen hoitoa. Sekä elektrokauterisaation että laapishoidon jälkeen käsiteltyyn kohtaan muodostuu rupimaista karstaa. Nenän limakalvojen kostutukseen tarkoitettut keittosuola- tai öljyvalmisteet tai pumpulipuikolla tai sormenpäällä taputeltu voide auttavat irrottamaan karstaa pehmeästi ja hillitsevät halua repiä sitä kynnellä. Paikallishoidon uskotaan myös paksuntavan ohutta limakalvoa ja estävän uusia vuotoja, vaikka näyttö asiasta puuttuu (Sparacino 2000). Monet potilaat kertovat kuitenkin välttyvänsä nenäverenvuodoilta talvisaikaan sivelemällä väliseinään esimerkiksi paksua perusvoidetta, vaseliinia tai varta vasten nenään tarkoitettuja valmisteita.



KUVA 1. Nenän verisuonitus. Suurin osa nenäverenvuodoista aiheutuu väliseinän etuosan verisuoniverkon limakalvovauriosta.

Jatkuva tai nenän takaosista tuleva verenvuoto

Nenän takaosista tulevat vuodot ovat selvästi etuosan vuotoja harvinaisempia, eikä niitä juuri esiinny lapsilla paitsi nenävammojen yhteydessä. Potilaiden keski-ikä on noin 60 vuotta (Feusi ym. 2005). Myös takaosan vuotojen ehdottomasti paras hoito on vuotokohtaan paikantaminen ja koagulointi. Paikantaminen ei ole kuitenkaan mahdollista ilman jäykkiä tähyttimeä eikä aina niidenkään avulla. Joskus vuoto on niin voimakasta, ettei tähytys onnistu, eikä vuotokohtakaan löydy aina sinnikkäästä yrittämisestä huolimatta (Thornton ym. 2005). Jos vuoto ei ole henkeä uhkaava, nenä on ennen tamponaatiota tai tähytystä puudutettava pumpulitupoilla tai –puikoilla, jotka on kostutettu lidokaiinilla ja adrenaliinilla – hätätilanteessa ainakin lidokaiinisuihkeella. Verinen pumpuli saattaa näyttää hyytymältä ja häviää yllättävän helposti nenään, joten pumpulituppojen on oltava riittävän kookkaita, ja ne on syytä laskea.

Etutamponaatio. Jos vuotokohtaa ei löydy, sieraimen on tamponoitava ensisijaisesti etutamponilla, ja jos vuoto jatkuu, takatamponilla. Tamponit ovat potilaalle epämiellyttäviä, koska ne tukkivat sieraimen täysin. Voimakkaassa

heuttaa kipua, ja sitä pitää hoitaa riittävän tehokkaasti.

Avoterveydenhuollossa ja silloin, kun vuoto ei ole kovin runsasta, valmistamponit (esim. Ivalon, Merocel, Rapid Rhino, Epistat) ovat hyvä vaihtoehto. Ne ovat kokemattomallekin käteviä asettaa ja hoitotulokset ovat hyviä (Pope ja Hobbs 2005). Laajeneviin tamponeihin ja Epistat-pallotamponiin on hyvä sivellä lidokaiinigeeliä tai vettä, jolloin ne luistavat paremmin. Laajenevien Ivalon- ja Merocel-tamponien asettamisessa on oltava nopea, koska ne pehmenevät nopeasti. Pallotamponi työnnetään tyhjänä nenään ja täytetään sen jälkeen keittosuolaliuoksella. Pallotamponiin hyvä puoli on säädeltävyys. Kun vuoto loppuu, pallosta voidaan vähentää keittosuolaliuosta ja painetta vähän kerrallaan. Kaikki tamponit työnnetään nenän takaosaan saakka, jonne on sieraimen suulta noin kahdeksan senttimetrin matka. Koska nenäkäytävän pohja on vaakasuora, myös tamponi on työnnettävä vaakasuoraan (**KUVA 2**).

Tavanomainen harsotamponi on valmistamponia hankalampi asettaa, mutta napakalla harsotamponilla saadaan runsaskin vuoto loppumaan. Senttimetrin levyistä vaseliinilla kostutettua sideharsonauhaa tarvitaan yhden sieraimen tiukkaan tamponaatioon noin metri. Tamponaatio aloitetaan nenän takaosasta.



KUVA 2. Kaikki tamponit työnnetään nenään vaakasuoraan eli nenäkäytävän pohjan suuntaisesti.

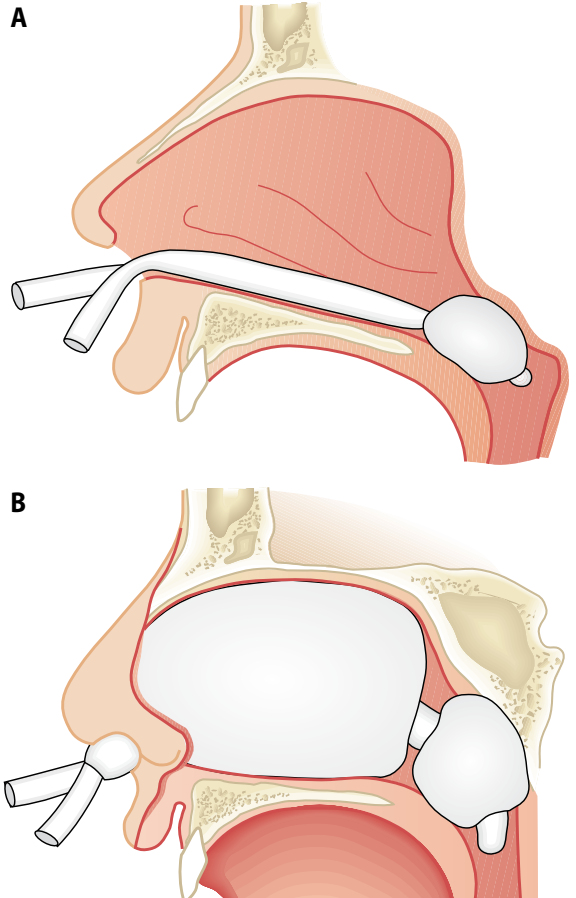
Jottei tamponi valuisi nenänieluun, nauha on aloittaessa hyvä pitää pihdeissä tai pinseteissä kaksin kerroin. Nauhaa laskostetaan edeten nenän etuosaan sitä mukaa kuin takaosa täyttyy. Sieraimen suulle asetetaan joko pehmeä nenäside tai teippi. Profylaktista mikrobilääkitystä ei tarvita.

Tamponaatioaika on yleensä kolme vuorokautta, ja tämän ajan hyväkuntoinen potilas voi viettää kotonaan. Kaikki tamponit on helppo poistaa. Jos Ivalon- tai Merocel-tamponit vaikuttavat karstaisilta, mitä voidaan pehmittää huoneenlämpöisellä keittosuolaliuoksella. Pallotamponi tyhjennetään ennen poistamista.

Takatamponaatio. Jos runsas vuoto jatkuu tiukasta etutamponaatiosta huolimatta tai vuotoa ei näy tähytyksessä tai tähytykseen ei ole mahdollisuutta, on asetettava takatamponi. Takatamponaatioissa käytetään etutamponin lisäksi koana-aukkojen taakse asetettava sykeröä tai palloa. Tällöin veri ei pääse vuotamaan eteen eikä taakse. Pallotakatamponi on yksinkertainen asettaa (KUVA 3), ja pallojen painetta on mahdollista vähentää tamponaation aikana. Tavanomainen harsotakatamponaatio on lääkärielle työlämpi ja potilaalle kivuliaampi mutta joskus valitettavasti välttämätön. Se lopettaa voimakkaimmankin vuodon, ainakin tamponaation ajaksi. Menetelmästä riippumatta takatamponi on erittäin epämiellyttävä. Potilas joutuu olemaan osastohoidossa ja tarvitsee usein paitsi kipu- myös unilääkkeitä. Takatamponaation aikana on tapana käyttää

stafylokokkeihin tehoavaa profylaktista mikrobilääkitystä.

Kirurginen hoito. Jos verenvuoto ei lopu limakalvoihin kohdistuvilla toimenpiteillä, on nenän verenkierto katkaistava distaalisemmasta kohdasta. Nenäverenvuotoja on aikojen kuluessa hoidettu ligeeraamalla ulompi kaulavaltimo kaulan kautta, siitä haarautuva a. maxillaris interna poskiontelon takaseinän läpi ja viimeksi a. maxillaris internasta haarautuva a. sphenopalatina nenän kautta. Arteria sphenopalatinan haarat suonittavat väliseinän takaosaa ja lähes koko nenän lateraaliseinää.



KUVA 3. Pallotakatamponin asettaminen. **A)** Tyhjä liukastettu tamponi työnnetään mahdollisimman syvälle nenään, ja taaempaan eli pienempään palloon ruiskutetaan 5–10 ml vettä. **B)** Tamponia vedetään eteenpäin, kunnes takapallo jää kiinni koana-aukkoon. Veto säilytetään, ja etupallo täytetään ruiskuttamalla sinne 15–25 ml vettä.

YDINASIAT

- ▶ Lähies kaikki nenäverenvuodot tulevat väliseinän etuosasta, ja ne on helppo hoitaa.
- ▶ Kaikissa nenäverenvuodoissa tulee pyrkiä vuotokohdan paikantamiseen ja täsmähoitoon.
- ▶ Toistuvista vuodoista kärsivät potilaat kannattaa ohjata erikoissairaanhoidon.
- ▶ Uusien hoitomenetelmien avulla voidaan vähentää pitkiä, potilaille raskaita tamponaatioita.

Verisuonissa on runsas kollateraalikierto, ja sen vuoksi paras hoitotulos saavutetaan estämällä verenkierto mahdollisimman distaalisesti. Tällöin myös haittavaikutukset vähenevät (Feusi ym. 2005). Kapeiden endoskooppien avulla a. sphenopalatina voidaan paikantaa nenän kautta ja sulkea joko klipsillä tai poltolla. Hoitotulokset ovat parhaimmillaan erinomaisia ja haitat harvinaisia, eikä toimenpiteestä jää arpia (Kumar ym. 2003). Arteria sphenopalatinan endoskooppinen sulkeminen edellyttää nenän anatomian hyvää hahmotusta ja kokemusta endoskooppisesta kirurgiasta. Harjoittelu parantaa tuloksia tässäkin lajissa (Rockey ja Anand 2002). Toimenpiteeseen voidaan yhdistää a. ethmoidalis anteriorin klipsaus tai poltto, joka tehdään ulkokautta nenän tyven lateraalialueelle tehtävän ihoviillon kautta. Arteria ethmoidalis on sisemmän kaulavaltimon haara, ja se verisuonittaa nenän yläosaa. Se vaurioituu etenkin nenävammoissa (Kumar ym. 2003).

Muut hoitomuodot. Nenän verenkierto voidaan estää myös tukkimalla vuotopuolen suonet sisäkautta eli embolisoimalla a. sphenopalatina. Paikallinen anatomia selvitetään ensin tekemällä angiografia reisivaltimon kautta vievän katetrin avulla. Tämän jälkeen a. sphenopalatina tukitaan ruiskuttamalla sinne katetrin läpi pieniä polyvinyyliipartikkeleita läpivalaisussa, kunnes verenkierto alueelle lakkaa (Seppänen ym. 1998). Omat kokemuksemme embolisaatiosta ovat erinomaisia, ja potilaalle tämä menettely on pitkää tamponaatiota miel-

lyttävämpi vaihtoehto. Toimenpide aiheuttaa kuitenkin säteilyrasitusta, ja toimenpideradiologin on oltava taitava.

Kuumavesihuuhtelussa nenää huuhdellaan 50-asteisella vesijohtovedellä, jonka aiheuttaman limakalvoärsytyksen ja -turvotuksen on tarkoitus tyrehtyttää vuoto. Viime vuosina tästä vanhasta menetelmästä on julkaistu innostuneita raportteja, joiden mukaan lähes kaikki nenän takaosan vuodot ovat tyrehtyneet yhden tai kahden huuhtelukerran jälkeen (Schlegel-Wagner ym. 2006). Esimerkiksi Kööpenhaminan yliopistosairaalassa ei takatamponeja ole kuumavesihuuhtelujen aloittamisen jälkeen tarvittu juuri lainkaan. Omat alustavat kokemuksemme eivät ole olleet aivan yhtä rohkaisevia: potilaiden mielestä huuhtelu on jonkin verran epämiellyttävää, ja osa vuodoista on alkanut myöhemmin uudelleen.

Lasten nenäverenvuoto

Lapsen toistuvat nenäverenvuodot ovat ahdistavia ja saattavat rajoittaa elämää jopa vuosia. Onneksi lasten vuodot tulevat lähes aina väliseinän etuosasta ja ne on helppo hoitaa laipiskäsitteilyllä. Joskus hoito ei kuitenkaan yhteistyön puutteellisuuden takia millään onnistu. Tällöin lapsen voi huoletta lähettää erikoissairaanhoidon. Lyhyessä nukutuksessa tehtävä poltto on pieni ja turvallinen toimenpide, joka voi parantaa elämänlaatua huikeasti. Kynsien leikkaaminen ja limakalvon kostuttaminen vähentävät vuotojen uusimista (Blomgren 2007).

Poikkeava hyytymistaipumus

Jos potilas käyttää antitromboottista lääkitystä, on määritettävä perusverenkuva, aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika (APTT) ja tromboplastiiniaika (TT). Asetyyliisilyyhappolääkitys keskeytetään vuodon jälkeen yleensä vähintään kolmeksi vuorokaudeksi. Varfariinia käyttävien potilaiden INR pyritään saamaan hoitoalueen alarajalle. Hoito on keskeytettävä jos INR on yli 3,5. Silloin tarvitaan usein jääplasmaa, hyytymistekijöitä tai K-vitamiinia, joten sisätautilääkärin tai hematologin

konsultaatio on aiheellinen. Hyytymishäiriöihin perehtyneitä lääkäreitä on muutenkin syytä konsultoida aina silloin, kun vaikeasti vuotavalla potilaalla on tukosalttius tai poikkeava hyytymistäipumus.

Nenäverenvuodot ovat usein ensimmäinen oire hyytymishäiriöstä. Sen mahdollisuus on muistettava etenkin, jos vuodot toistuvat, nenässä on useita vuotokohtia, potilas saa helposti mustelmia tai suvussa esiintyy vuotoaipumusta. Jos vuoto loppuu ja potilas voi hyvin, vuotohäiriötä selvittävät tutkimukset (Veripalvelulla ja HUSLABilla on valmiit vuotopaketit) on hyvä tehdä noin kuukauden kulluttua vuodosta (Blomgren ja Atula 2008).

Lopuksi

Nenäverenvuodot ovat yleisiä ja onneksi yleensä varsin helppohoitoisia. Perusterveydenhuollossa kannattaa keskittyä nenän väli-

seinän etuosasta tuleviin vuotoihin. Takaosan vuodot hoidetaan ensiapua lukuun ottamatta erikoissairaanhoidossa. Paikallinen poltto on aina paras hoito, ja erikoislääkärille tampingin käyttö on tappio. Kapeilla tähytimillä on mahdollista ylittää sokkeloisen nenäontelon lähes jokaiseen kolkkaan, jolloin vuoto päästään hoitamaan paikallisesti.

Vaikka tamponaatio voi olla päivystystilanteessa välttämätön, siitä tulisi pyrkiä eroon tähyttämällä nenä virka-aikana leikkaussalissa. Tuolloin on mahdollista paikantaa takaosan hankalasti löydettävät vuotokohdat tai sulkea a. sphenopalatina klipsillä tai poltolla. Jos vuotoa ei saada paikallisesti loppumaan, voidaan a. sphenopalatinan verenkierto tyrehtyttää embolisoiden. Useita päiviä kestävä osastohoitojaksot ja jopa toistuvat takatamponaatiot eivät ole nenäverenvuotojen nykyaikaista hoitoa.

KARIN BLOMGREN, LT, erikoislääkäri
HYKS:n korvaklinikka
PL 220, 00029 HUS

SIDONNAISUUDET:

Toistuvia luentoja Schering-Plough Oy:n järjestämissä tilaisuuksissa

KIRJALLISUUTTA

- Blomgren K, Atula, T. Nenäverenvuoto. Kirjassa: Atula T, Blomgren K toim. Korva-, nenä- ja kurkkutaudit – päivystäjän opas. Keuruu: Kustannus Oy Duodecim 2008, s. 66–73.
- Blomgren K. Mitä teen, kun lapsen nenästä tulee toistuvasti verta? Duodecim 2007;123:2029.
- Chiu T, Dunn JS. An anatomical study of the arteries of the anterior nasal septum. Otolaryngol Head Neck Surg 2006;134:33–6.
- Feusi B, Holzmann D, Steurer J. Posterior epistaxis: systematic review on the effectiveness of surgical therapies. Rhinology 2005;43: 300–4.
- Krempel GA, Noorily AD. Use of oxymetazoline in the management of epistaxis. Ann Otol Rhinol Laryngol 1995;104:704–6.
- Kucik CJ, Clenney T. Management of epistaxis. Am Fam Physician 2005;71:305–11.
- Kumar S, Shetty A, Rockey J, Nilssen E. Contemporary surgical treatment of epistaxis. What is the evidence for sphenopalatine artery ligation? Clin Otolaryngol Allied Sci 2003;28:360–3.
- Pope LE, Hobbs CG. Epistaxis: an update on current management. Postgrad Med J 2005;81:309–14.
- Rockey JG, Anand R. A critical audit of the surgical management of intractable epistaxis using sphenopalatine artery ligation/diathermy. Rhinology 2002;40: 47–9.
- Schlegel-Wagner C, Siekmann U, Linder T. Non-invasive treatment of intractable posterior epistaxis with hot-water irrigation. Rhinology 2006;44:90–3.
- Seppänen S, Leppänen M, Laranne J, Kuoppala K. Hallitsemattoman nenäverenvuodon embolisatiohoito. Duodecim 1998;114:1329–34.
- Sparacino LL. Epistaxis management: what's new and what's noteworthy. Lippincotts Prim Care Pract 2000;4:498–507.
- Thornton MA, Mahesh BN, Lang J. Posterior epistaxis: identification of common bleeding sites. Laryngoscope 2005;115: 588–90.
- Viehweg TL, Roberson JB, Hudson JW. Epistaxis: diagnosis and treatment. J Oral Maxillofac Surg 2006;64:511–8.