

DIAGNOSTIKA A LÉČBA CHRONICKÉ RHINOSINUSITIS

MUDr. Jan Rottenberg

Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku, FN u sv. Anny, Brno

Chronická sinusitida se svojí 15% prevalencí v populaci tvoří jedno z nejběžnějších onemocnění v otorinolaryngologické praxi. Etiologie chronické sinusitidy je endogenní, nejčastěji se tento stav vyskytuje v souvislosti s alergickou a nealergickou hypersenzitivitou imunitního systému. Diagnostika zahrnuje celou řadu nosologických jednotek včetně prognosticky závažných stavů, které v případě jejich nerozpoznání mohou vést k úmrtí či vážnému poškození zdraví. Léčba chronické sinusitidy musí odrážet etiologii stavu – nejčastějším způsobem léčby je funkční endoskopický chirurgický zákrok v kombinaci s následnou konzervativní léčbou topickými kortikosteroidy.

Klíčová slova: chronická sinusitis, diagnostika, terapie.

DIAGNOSTICS AND THERAPY OF CHRONIC RHINOSINUSITIS

Chronic sinusitis – with its 15% prevalence in population – represents one of the most common diseases in everyday practice in otolaryngology. The aetiology of chronic sinusitis is endogenous: the most frequent cause of the disease is allergic and non-allergic hypersensitivity of the immune system. The diagnostics covers a wide range of nosologic units including diseases with serious prognosis, which, if misdiagnosed – may lead to death or serious health damage. The therapy of chronic sinusitis must reflect the aetiology of the disease – the most frequent method of treatment is functional endoscopic sinus surgery in combination with subsequent conservative therapy with topical corticosteroids.

Keywords: chronic sinusitis, diagnostics, therapy.

Interní Med. 2006; 6: 292–295

Úvod, vymezení pojmu

Chronickou rhinosinusitidu definujeme jako záneť sliznice paranazálních dutin trvající déle než 12 týdnů nebo recidivující častěji než 8x do roka. Chronická rhinosinusitis představuje jednu z nejčastějších problematik řešených v otorinolaryngologické praxi. Podle statistik NIH je prevalence tohoto onemocnění v USA přibližně 152/1000 obyvatel (včetně případů alergické rhinosinusitis), každoročně je v USA diagnostikováno okolo 34,9 milionu pacientů s chronickou rhinosinusitidou (1).

Etiopatogeneze chronické rhinosinusitis

Zatímco akutní sinusitis převážně vzniká působením virulentních mikroorganismů na sliznici horních cest dýchacích, důvody vzniku chronické sinusitis jsou převážně endogenní. Ke chronické rhinosinusitidě dochází z 6 základních příčin:

- je z různých důvodů trvale omezena ventilace postižených VND (deviace nosního septa, concha bullosa, Hallerský sklep, nosní polypy, edém sliznice)
- je poškozen mukociliární transport z VND (Kartagenerova trias, jizvení a synechie, prodloužené působení bakteriálních ciliotoxinů)
- dochází k tvorbě příliš viskózního sekretu (cystická fibróza, metaplasie se zmnožením pohárkových buněk respiračního epitelu)
- rozvíjí se hypersenzitivní patologická imunitní odpověď (chronická *alergická* rhinosinusitis, *NARES*, *ASA-intolerance*, autoimunitní onemocnění – *Wegenerova granulomatóza*)

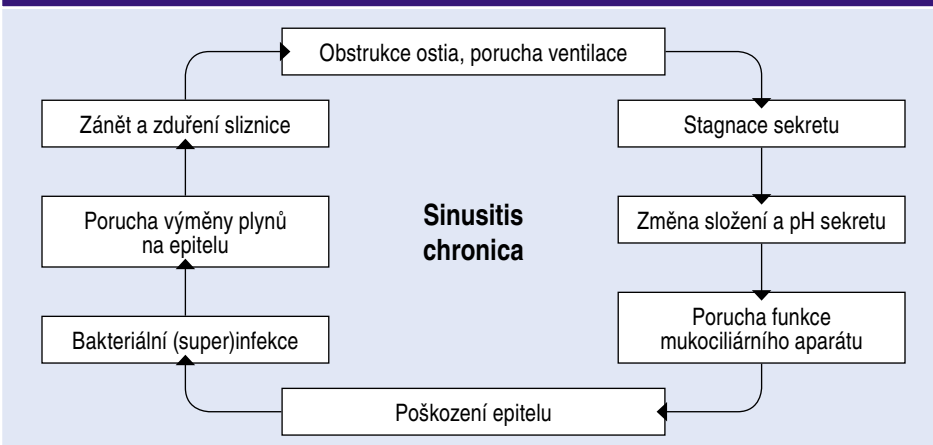
- selhává imunitní odpověď vůči infekčním nosním (primární a sekundární imunodeficity, např. u vrozených imunodeficitů, diabetu či onkologických onemocnění). Typickým představitelem infekce při imunodeficientním stavu je mykotická sinusitis.
- dochází k opakovaným reinfekcím z infekčního fokusu (chronická odontogenní maxilární sinusitis, adenoidní vegetace).

Nejčastějšími formami chronické sinusitidy jsou sinusitidy způsobené imunologickou hypersenzitivitou, anatomicky podmíněné sinusitidy a sinusitidy v souvislosti s infekčním fokusem v ORL oblastech.

Ventilace VND je anatomicky zajištěna preformovanými ostií, které ústí do středního a horního nosního průduchu. Do středního průduchu je ventilována dutina maxilární, frontální a přední et-

moidální skřipky prostřednictvím *ostiomeatálního komplexu (OMK)*. Do horního nosního průduchu ústí zadní ethmoidy a sphenoidální sinus. Pro správnou funkci VND je důležitá průchodnost OMK. OMK představuje úzké místo, které je přirozeně náchylné k obstrukci. V případě obstrukce v tomto místě dochází k poruše ventilace a zánětu všech paranazálních dutin ventilovaných přes OMK. Porucha ventilace VND způsobená obstrukcí přirozených ostií vede ke stagnaci sekretu v postižených VND. Stagnovaný sekret se stává místem, kde snadno dochází k infekci. Infekce vede k poklesu pH, a tudíž k dalšímu zhoršení mukociliárního transportu, k prohloubení otoku sliznice, a tedy k dalšímu zhoršení poruchy ventilace, další stagnaci a zahušťování sekretu, čímž se uzavírá *circulus vitiosus* (schéma 1). Při manifestaci chronické sinusitis dochází rovněž ke zhoršení zánětů v oblasti dolních cest dý-

Schéma 1. Základní mechanismus vzniku chronické sinusitis



chacích a ke zhoršení symptomů astma bronchiale (sinobronchiální syndrom).

Mikrobiologické nálezy u chronické rhinosinusitis

Zatímco u akutní rhinosinusitidy bývá bakteriologický nález totožný s bakteriologickým spektrem při akutní mediootitidě a akutní rhinitidě (dominuje pneumokok, *Haemophilus influenzae* a *Moraxella catarrhalis*), u pacientů s chronickou sinusitidou dominují oportunní mikroorganismy – především *Staph. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* a v případě empyémů i anaerobní bakteriální flóra, která se uplatňuje zejména u odontogenních infekcí. U pacientů s chronickou sinusitidou se dále v enormní míře uplatňují mykotické infekce – zvláštní postavení má v této souvislosti rod *Alternaria*, který se podle nejnovějších poznatků uplatňuje při patogenезi NARES (Non Allergic Rhinitis with Eosinophilia Syndrome), kdy z dosud nezjištěných příčin dochází k imunitní hyperreaktivitě vůči tomuto mikroorganismu, který jinak žije v dutině nosní jako běžný komenzál (6). Mykotické infekce se vyskytují ve 2 formách – mycetomy VND (nejčastěji aspergilomy maxilární dutiny), vyskytující se u imunologicky zdravých jedinců, a dále progresivní mykotické infekce mající tendenci k dalšímu šíření mimo VND, vyskytující se především u jedinců imunologicky kompromitovaných.

Symptomatologie chronické rhinosinusitis

Nejčastějším symptomem chronické rhinosinusitis je nosní obstrukce a chronická sekrece z nosu, ať již jednostranná nebo oboustranná. Bolesti hlavy jsou u chronických sinusitid většinou nevýrazné. Projekce bolesti odpovídá jednotlivým postiženým dutinám – v případě čelistní dutiny je bolest pocíťována jako tlak v oblasti tváře vyzařující do oka, postižení čelní dutiny odpovídá bolesti v čelní krajině, postižení čichového labyrintu se projevuje bolestí v oblasti vnitřního koutku oka a postižení klínové dutiny má svoji projekci do temenní oblasti a do záhlaví. Při postižení čichového labyrintu bývá pravidelným příznakem hyposmie. Výraznější zánětlivá sekrece se může u pacienta projevit i „postnazální sekrecí“ s pocitem zahlenění v hltanu. U odontogenních sinusitid může být v popředí symptomatologie stomatologická.

Lokální příznaky u chronických sinusitid ustupují často do pozadí a mohou převažovat příznaky celkové – večerní subfebrilie až febrilie, únavový syndrom, zhoršení výkonnosti (nazální apnoe) nebo chronický kašel související se zánětem v dolních cestách dýchacích nebo se zhoršením bronchiálního astmatu (sinobronchiální syndrom).

Chronické záněty VND mají častější tendenci k zánětlivým komplikacím, z nichž nejčastější je orbitocelulitida doprovázená otokem a zarudnutím víček, protruzí bulbu, chemózou spojivky a v závažnějších stádiích i poruchou vizu a hybnosti bulbu. Chronická sinusitida může také vést ke komplikacím nitrolebním, jako je sinogenní meningitis, tromboflebitis sagitálního a kavernózního splavu nebo mozkovému abscesu.

Diagnostika a diferenciální diagnostika

Diagnostika chronické rhinosinusitidy se zakládá na anamnéze, lokálním nálezu a nálezu při zobrazovacích vyšetřeních. Pro sinusitidu svědčí při ORL vyšetření přítomnost patologického sekretu v dutině nosní a jeho zatékání do hltanu, dále přítomnost nosních polypů. Anatomické deformity (např. deviace nosní přepážky) potenciálně omezující nosní průchodnost a ventilaci VND svědčí o existenci sinusitidy pouze nepřímo. Ke standardnímu vyšetření při podezření na sinusitidu patří rtg paranasálních dutin v poloaxiální (Watersově) projekci (obrázek 1). Pokud klinické ORL vyšetření a rtg sinusitidu dostatečně nevylučuje nebo nepotvrzuje, je možné přistoupit k diagnostické punkci maxilární dutiny nebo endoskopickému vyšetření. CT vyšetření indikujeme v případě podezření na postižení etmoidálního labyrintu, u sphenoidálních sinusitid a u sporných případů frontální sinusitidy. CT vyšetření je absolutně indikováno v případě, že existuje podezření na kom-

plikaci zánětu paranasálních dutin – v případě chemózy spojivky, protruze bulbu, při poruchách vizu nebo při deformitách v oblasti střední obličejové etáže (mukokély resp. pyokély VND), či v případě rozvoje meningeálních příznaků. V případě jednostranného postižení maxilární dutiny a v případě kultivace anaerobních mikroorganismů (zapáchající sekret) je podezření z odontogenního původu zánětu VND. Při podezření na odontogenní původ zánětu VND je indikováno vyšetření stomatologické spolu se sanací chrupu.

U zánětů VND, kde příčina nevyplývá z klinického a rtg nálezu, zejména u zánětů doprovázených nosními polypy, je nutné dále vyšetřit etiologii chronického zánětu, je podezření na přítomnost imunopatologického stavu. Toto vyšetření je založeno na stanovení laboratorních parametrů, vyšetření přítomnosti autoprotilátek a vyšetření alergických kožních testů, které odhalí eventuální alergeny. Vysoká sedimentace erytrocytů (vyšší než 100 mm/hod.), močový nález ve smyslu proteinurie či hematurie a mírná neutrofilie může svědčit pro Wegenerovu granulomatózu, definitivní diagnóza tohoto onemocnění je založena na detekci protilátek c-ANCA resp. na punkční biopsii ledvin s nálezem fokální glomerulonefritidy. U zánětu alergických a NARES nacházíme eosinofilii v diferenciálním obraze bílých krvinek, u alergického zánětu bývají hladiny imunoglobulinu E v séru vyšší než 100 IU/ml (v některých případech až 1000 IU/ml). Definitivní specifikaci alergenu provádí alergolog pomocí kožních testů nebo

Obrázek 1. Rtg VND v poloaxiální projekci u mykotické maxilární sinusitis vpravo (výrazné rtg kontrastní hmoty mycetomu připomínající cizí těleso)



Tabulka 1. Přehled vyšetření užitečných při diagnostice chronické rhinosinusitidy

Typ vyšetření	Indikace
laboratorní vyšetření	sedimentace erytrocytů
	marker závažnosti chronického zánětu, sedimentace erytrocytů více než 100/hod. svědčí pro WG
	krevní obraz, diferenciál
	pátrání po eosinofilii – alergie, NARES
	základní biochemické vyšetření + typizace protilátek
zobrazovací vyšetření	moč + sediment
	screeningové vyšetření v případě nejasné anamnézy k vyloučení jiných zánětlivých ložisek, při podezření na WG
	imunologický screening, c-ANCA protilátky
	specifikace imunopatologií, diagnostika
	screeningové zobrazovací vyšetření VND
klinická vyšetření	rtg VND v poloaxiální projekci
	CT VND (axiální a koronární projekce)
	zánět v oblasti ethmoidálního labyrintu, spenoidálního sinu, léze kostního ohraničení VND
	posouzení charakteru sekretu, mikrobiologické vyšetření
	potvrzení alergie, resp. jiného typu hypersenzitivity a specifikace alergenu, v případě podezření na alergickou etiologii sinusitidy vyplývající z klinického nálezu a laboratorních testů
klinická vyšetření	probatorní punkce maxilární dutiny
	posouzení lokálního nálezu v nose a VND
	podezření na odontogenní příčinu zánětu

RAST. Diagnostika deficitů imunity a diagnostika dědičných onemocnění, jako je cystická fibróza nebo Kartagenerův syndrom, tematicky přesahuje obsah tohoto příspěvku.

Léčba chronické rhinosinusitidy

Terapie chronické rhinosinusitidy musí v prvé řadě reflektovat vyvolávající příčinu. Základním terapeutickým opatřením musí být také obnovení ventilace v postižených dutinách. Zatímco u akutních sinusitid je postačující v převážné většině případů terapie konzervativní, zaměřená na podávání antimikrobiálních přípravků proti vyvolávajícímu původci a podpůrné symptomatické léčbě, u chronických rhinosinusitid je většinou zapotřebí chirurgického zákroku.

Chirurgická léčba

V případě existence anatomických deformit většinou postačí její odstranění (resekce nosní přepážky, resekce bulózní konchy) s následnou dobrou prognózou onemocnění. U odontogenních sinusitid je klíčová sanace chrupu, popřípadě uzávěr antroorální komunikace.

Chirurgická léčba u hypertrofických zánětů VND s nosními polypy spočívá v „nazalizaci“ vedlejších dutin nosních pomocí funkčního endoskopického endonazálního výkonu (FESS). Podstatou funkčního endoskopického výkonu je rozšíření vyústění vedlejších dutin nosních do nosu a odstranění ireverzibilně změněné sliznice v oblasti nosu a VND. Výsledkem správně indikované a provedené operace bývá stav, kdy jsou vedlejší nosní dutiny lemovány fyziologickou respirační sliznicí s funkčním mukociliárním transportem s jejich dostatečnou komunikací do dutiny nosní. Samotný chirurgický zákrok však neřeší základní příčinu chronického zánětu VND, kterou je obvykle patologická imunoreaktivita.

U rozsáhlých ireverzibilních změn sliznice, v případě komplikací zánětů VND, při opakovaných selháních funkčního endoskopického výkonu nebo u případů progresivní mykotické infekce VND je indikován radikální rhinochirurgický výkon v oblasti postižených vedlejších nosních dutin. Radikální výkon spočívá v užití zevního přístupu, v totálním odstranění sliznice postižené dutiny a vytvoření dostatečně široké arteficiální komunikace s dutinou nosní. Radikálně operovaná dutina se hojí jizvou s nevratným postižením mukociliárního transportu.

Kortikosteroidy

Topické kortikosteroidy představují zlatý standard pooperační terapie v případě alergické rhinosinusitidy a NARES. Na trhu je k dispozici celá řada topických kortikosteroidních preparátů (Budenosid, Flutikason, Beclomethason). Lokální kortikoterapie nevyvolává na rozdíl od celkového podávání kortikosteroidů prakticky žádné vedlejší účinky i přes dlouhodobé užívání, topické kortikoidy lze podle potřeby užívat i řadu let. Iničiální dávkování bývá intenzivnější po dobu cca 14 dní (256 µg budenosidu nebo 200 mg flutikasonu obvykle v 1–2 denních dávkách), postupně dávkování individuálně snižujeme až na hodnotu, která ještě dokáže potlačit klinické symptomy. Předpokladem dobrého efektu topických kortikosteroidů je řádná nazalizace postižených paranasálních dutin, aby mohla účinná látka při lokální aplikaci proniknout na místo účinku. Topické kortikoidy by měl pacient po funkčním endoskopickém endonazálním výkonu užívat alespoň půl roku.

Kromě topické kortikoterapie je možno podávat kortikoidy i celkově. Pro nežádoucí účinky je celková kortikoterapie rezervována jen pro některé specifické případy. 20 mg Prednisonu po dobu 10–14 dní se užívá jako předoperační příprava před funk-

ním endoskopickým výkonem, což signifikantně redukuje patologické změny v dutině nosní, snižuje peroperační krvácení, a snižuje tak množství perioperačních komplikací. Systémové kortikoidy můžeme podávat přechodně i při časně recidivě nosních polypů po adekvátně provedeném endoskopickém endonazálním výkonu. 60 mg Prednisonu denně 4 dny s následným sestupným dávkováním až do celkové dávky 560 mg v kombinaci s antibiotickou léčbou (u bakteriální superinfekce) může signifikantně zlepšit lokální nálezy, a odvrátit tak nutnost revizní operace.

Antihistaminika, dekongestiva

Antihistaminika, která jsou dobře účinná u nekomplikovaných alergických rhinitid, nemají jako samostatně podávaný lék v terapii chronické hypertrofické rhinosinusitidy větší význam. U pacientů s prokázanou alergií I. typu mohou být antihistaminika použita v kombinaci s topickými kortikosteroidy k redukci nežádoucích symptomů a mohou snižovat dávku kortikoidů nutnou k zvládnutí onemocnění. Alfa-adrenergická dekongestiva jsou k dispozici buď v lokální formě (imidazolová sympatomimetika – nafazolin, xylometazolin, oxymetazolin), nebo ve formě orálně podávaného pseudoefedrinu (v kombinaci s antihistaminiky – Disoprol repetabs, Clarinase repetabs). Jsou vhodná pro krátkodobé překlenutí nosní obstrukce u akutních exacerbací chronické rhinosinusitidy, obvykle na podkladě infekce. Jejich dlouhodobé podávání vede k „down-regulaci“ adrenergických receptorů na respirační sliznici a tím ke vzniku návyku, a je tudíž zcela kontraproduktivní. Proto by délka podávání adrenergických dekongestiv neměla být delší než jeden týden.

Antimikrobiální terapie

Podávání antibiotik má při terapii chronické rhinosinusitidy pouze omezený význam, protože bakteriální infekce má většinou charakter infekce oportunní na sliznici primárně poškozené jiným patologickým procesem. Proto je indikace antibiotik spíše výjimečná. Antibiotická terapie u chronických zánětů VND je absolutně indikovaná v akutních exacerbacích zánětu, u empyému nebo pokud dochází k šíření zánětu mimo VND při jeho komplikacích, nebo pokud jde o pacienta s manifestovaným imunodeficiem. Při podávání antibiotické léčby je nutné respektovat bakteriální spektrum tvořené převážně bakteriemi s rezistencí na běžně podávaná ATB, dále je nutné volit antibiotika s dostatečným průnikem do oblasti respirační sliznice a do kosti. ATB léčba bývá proto v takovém případě podávána po předchozím vyšetření mikrobiologického nálezu a jeho citlivosti vůči antibiotikům. Často užívanými kombinacemi jsou například amoxycilin-klavulanát

nebo klindamicin s chinolonovými ATB, které pokryjí G+ i G- spektrum včetně stafylokoků a pseudomonád.

U pacientů s Wegenerovou granulomatózou se v některých případech osvědčuje dlouhodobé podávání kotrimoxazolu (5). Kotrimoxazol při dlouhodobé terapii významně snižuje frekvenci relapsů onemocnění. Mechanismus tohoto efektu není znám, předpokládá se efekt antibiotika vůči stafylokokům na sliznici HCD, které jsou považovány za hlavní spouštěč relapsu.

Antimykotická terapie není rovněž indikována ve všech případech, ale pouze v případech progresivních mykotických infekcí nebo u recidivujících mykotických infekcí. Nejčastější forma – mycetom maxilární dutiny se obvykle obejde bez aplikace antimykotik, evakuace mycetomu pomocí FESS bývá dostačující.

Vzhledem k prokázanému vztahu hypersenzitivní reakce vůči kmenům *Alternaria* u pacientů s NARES byla v klinickém experimentu zkoumána možnost efektu lokální aplikace antimykotik (amfotericin B). Výsledky tohoto experimentu prokázaly pozitivní efekt této léčby – u vybrané skupiny pacientů se po lokální aplikaci antimykotik snížila potřeba chirurgického zákroku o 52 % (4).

Imunoterapie

V některých případech alergické rhinosinuitidy, kdy je znám vyvolávající alergen, může být indikována desenzibilizační terapie (3). Indikace a vedení tohoto typu léčby jsou plně v kompetenci klinického alergologa.

V případě Wegenerovy granulomatózy jsou hlavním léčebným postupem kombinovaná imunosupresivní terapie. Za zlatý standard bývá považována léčba systémovými kortikoidy a cyklofosfamidem, léčba patří výlučně do rukou specialisty – revmatologa.

Prognóza chronické sinusitidy

Anatomicky podmíněné sinusitidy, pokud jsou včas a adekvátně léčeny, mají velmi dobrou prognózu. Dlouhodobé působení bakteriálních toxinů a opakované neadekvátně řešené exacerbace však mohou i v těchto případech vést k ireverzibilnímu poškození respirační sliznice a k nepříznivému léčebnému výsledku s nutností radikální operace.

Alergické a nealergické eosinofilní rhinosinuitidy mají prognózu nejistou. Asi v 15–20 % dochází i přes veškerou terapii a režimová opatření k úporným recidivám, které si vyžadují opakované chirurgické intervence.

Zvláštní prognostickou skupinu tvoří pacienti po absolvování radikálního rhinochirurgického výkonu. Zvláště po radikálním ošetření čelních dutin dochází u části pacientů k opakovaným pyokélám, někdy s destrukcí okolního skeletu a s nebezpečím propagace do nitrolebí (2).

Autoimunitní a dědičná onemocnění představují z prognostického hlediska stavy, kde je manifestace sinusitidy pouze minoritním problémem vzhledem k mnohem závažnějšímu orgánovému postižení. Takto postižení pacienti vyžadují celoživotní léčbu a dispenzarizaci.

Závěr

Chronická rhinosinuitida představuje onemocnění s enormně vysokou incidencí, schopné ovliv-

nit celkové zdraví a potenciálně i život pacienta. Zahnuje širokou škálu symptomů a nozologických jednotek, jejichž vzájemné odlišení bývá někdy obtížné. Úspěšná léčba chronické rhinosinuitidy vyžaduje většinou kombinaci chirurgické léčby s následnou konzervativní terapií postihující primární patogenezi zánětu. Terapie chronické rhinosinuitidy vyžaduje ve většině případů interdisciplinární přístup spočívající v kooperaci otorinolaryngologa, alergologa, stomatologa a praktického lékaře. Zvláštní pozornost v diagnostickém léčebném procesu je třeba věnovat pacientům s možným autoimunitním onemocněním a pacientům s deficitem imunity.

Použité zkratky: VND = vedlejší nosní dutiny, OMK = ostiomeatální komplex, FESS = funkční endoskopická endonazální chirurgie, NARES = nealergická rinitida s eosinofilií, RAST = radioalergosorbentní test, RTG = klasický rentgenový snímek, CT = počítačový tomogram, HCD = horní cesty dýchací, ATB = antibiotika

Převzato z časopisu

Klin Farmakol Farm 2006; 20: 83–86

MUDr. Jan Rottenberg

Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku, FN u sv. Anny v Brně, Pekařská 53, 602 00 Brno
e-mail: jan.rottenberg@fnusa.cz

Literatura

1. Lethbridge-Chejku M, Schiller JS, Bernadel L. Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 2002. National Center for Health Statistics. Vital Health Stat 2004; 10: 222.
2. Nakayama T, Mori K, Maeda M. Giant pyocoele in the anterior intracranial fossa-case report. Neurol Med Chir (Tokyo). 1998 Aug; 38 (8): 499–502.
3. Nelson HS. Advances in upper airway diseases and allergen immunotherapy. J Allergy Clin Immunol. 2005 Apr; 115 (4): 676–684.
4. Ponikau JU, Sherris DA, Kephart GM, Adolphson C, Kita H. The role of ubiquitous airborne fungi in chronic rhinosinuitis. Curr Allergy Asthma Rep. 2005 Nov; 5 (6): 472–476.
5. Rasmussen N. Management of the ear, nose, and throat manifestations of Wegener granulomatosis: an otorhinolaryngologist's perspective. Curr Opin Rheumatol. 2001 Jan; 13 (1): 3–11.
6. Shin SH, Ponikau JU, Sherris DA, Congdon D, Frigas E, Homburger HA, Swanson MC, Gleich GJ, Kita H. Chronic rhinosinuitis: an enhanced immune response to ubiquitous airborne fungi. J Allergy Clin Immunol. 2004 Dec; 114 (6): 1369–1375.