

ZNAČAJ MODIFIKOVANIH TEHNIKA TIMPANOPLASTIKE U HIRURŠKOM LIJEČENJU HRONIČNOG GNOJNOG OTITISA S HOLESTEATOMOM

Dmitar Travar, Dalibor Vranješ, Aleksandra Aleksić, Biljana Udovčić, Zorica Novaković

Klinika za bolesti uha, grla i nosa, Univerzitetski klinički centar, Banjaluka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

THE IMPORTANCE OF MODIFIED TECHNIQUES OF TYMPANOPLASTY IN THE SURGICAL TREATMENT OF CHRONIC SUPPURATIVE OTITIS WITH CHOLESTEATOMA

Dmitar Travar, Dalibor Vranješ, Aleksandra Aleksić, Biljana Udovčić, Zorica Novaković

Department of Ear, Throat and Nose, University Clinical Centre, Banjaluka, Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

SAŽETAK

Cilj. U svrhu postizanja što boljeg postoperativnog rezultata, manje učestalosti rekurentnih holesteatoma, prevazilaženja problema takozvane otvorene mastoidne šupljine i poboljšanja slušne funkcije, otohirurzi primjenjuju različite modifikacije dvije bazične tehnike timpanoplastike: otvorene („canal wall-down“ – CDW) i zatvorene („canal wall-up“ – CWU).

Metode. U periodu 1998–2008. godine na Klinici za bolesti uha, grla i nosa, Univerzitetskog kliničkog centra Banjaluka, ukupno 100 pacijenata operativno je lečeno zbog hroničnog gnojnog otitisa s holesteatomom. Od tog broja 42 pacijenta je lečeno zatvorenim, a 41 otvorenim tipom tehnike timpanoplastike, dok je kod 17 pacijenata primjenjena modifikovana tehnika s obliteracijom mastoidne šupljine i rekonstrukcijom zadnjeg zida zvukovoda.

Rezultati. Na osnovu dobijenih rezultata, zaključili smo da se znatno smanjila učestalost rekurentnih holestatomata (5,88%) kod pacijenta kod kojih je primjenjivana otvorena tehnika s obliteracijom mastoidne šupljine i rekonstrukcijom zadnjeg zida zvukovoda. Funkcionalni rezultati kod tri posmatrane grupe pacijenta nisu u statistički značajnoj mjeri odstupali. Za svakog pacijenta, na osnovu kliničkih i intraoperativnih nalaza, treba primjeniti adekvatnu hiruršku tehniku.

Zaključak. Hirurško liječenje hroničnog gnojnog otitisa sa holesteatomom zbog bioloških karakteristika holesteatoma i kompleksne anatomije temporalne kosti još uvek predstavlja veliki otohirurški izazov.

Ključne riječi: timpanoplastika; holesteatom; otitis media, suppurativa.

UVOD

Iako su najnovija naučna saznanja i savremena tehnološka dostignuća u znatnoj mjeri unaprijedila rezultate hirurškog liječenja hroničnih gnojnih otitisa (HGO), hirurgija holesteatoma prema mišljenju većine autora danas predstavlja veliki izazov u otohirurgiji i ostaje predmet mnogih debata, rasprava i kontroverzi. Budući da do sada nije usaglašen generalni stav o najefikasnijoj hirurškoj tehnici u liječenju HGO s

ABSTRACT

Objective. In order to achieve better postoperative results, lower incidence of recurrent cholesteatoma, to overcome a problem of so-called "open mastoid cavity" and to improve auditory function, oto-surgeons apply various modifications of two basic techniques of the tympanoplasty: open (canal wall down-CDW) and closed (canal wall up-CWU).

Methods. The total of 100 patients were surgically treated for chronic suppurative otitis with cholesteatoma in the period from 1998 to 2008 at the Clinic of Ear, Throat and Nose Diseases of the University Clinical Centre Banja Luka. Modified approach of the stated techniques of tympanoplasty with the obliteration of the mastoid cavity and reconstruction of the posterior upper wall of the ear canal was applied.

Results. Based on the results obtained, we have concluded that the incidence of the recurrent cholesteatoma significantly decreased (5.88%) in patients with whom open technique with the obliteration of the mastoid cavity and reconstruction of the posterior upper wall of the ear canal was applied. Functional results in three patient groups did not significantly differ statistically. An adequate surgical technique should be applied based on clinical and intraoperative findings.

Conclusion. Surgical treatment of chronic suppurative otitis with cholesteatoma due to biological characteristics of cholesteatoma and complex anatomy of the temporal bone still represents a great otosurgical challenge.

Key words: tympanoplasty; cholesteatoma; otitis media, suppurative.

holesteatomom, u svrhu postizanja što boljih postoperativnih rezultata i dalje se primjenjuju dvije bazične tehnike timpanoplastike s modifikacijama: a) otvorena tehnika („canal wall-down“ – CWU) i b) zatvorena tehnika („canal wall-up“ – CDW).

Pojedini autori ističu da bi idealna hirurška tehnika u tretmanu holesteatoma trebala da ispunjava sljedeće kriterijume (1): što kraća neposredna postoperativna njega, što bolji funkcionalni rezultati, da nema revizionih operacija, što manja potreba za toaletama operisanog uva,

što manji broj recidiva. Upravo je recidiv holesteatoma vodeći problem u hirurgiji hroničnog gnojnog otitisa. Vartiainen i autori navode da 71% recidivirajućih holesteatoma čine rezidualni holeastomi i da se pravilnim izborom hirurške tehnike za vrijeme prvog operativnog akta njihova učestalost može smanjiti za 50% (2). Kako navedene hirurške tehnike timpanoplastike ne ispunjavaju sve navedene kriterijume, a kako bi se prevazišli nedostaci otvorene tehnike timpanoplastike i postigli što bolji postoperativni rezultati, otohirurzi primjenjuju različite modifikacije koje imaju za cilj da redukuju i obliterišu mastoidnu šupljinu, te rekonstruišu defekt zadnjeg zida zvukovoda. Farrior i saradnici kod malih i sklerotiskim izmjenjenih mastoidnih nastavaka isključuju obliteraciju, dok je kod umjerenih i većih preporučuju prema slijedećem redoslijedu (3): potkožno mišićni flap pripojen na zadnji zid zvukovoda, potkožno mišićni flap pripojen za vrh mastoidnog nastavka, koštana masa i fascija, palvin mišićno pokožni flap, rijetko umetnut zid kanala, izbjegavanje obliteracije kod invazivnih holesteatoma. U našoj klinici se osim bazičnih tehnika timpanoplastike, primjenjuje modifikovana tehnika timpanoplastike s obliteracijom mastoidne šupljine i rekonstrukcijom zadnjeg zida zvukovoda s koštanim fragmetnima korteksa mastoidnog nastavka i periostalnim flapom.

Cilj rada je bio da se ispita da li se kod pacijenata s hroničnim gnojnim otitisom i holesteatomom lociranim u atiku, sinusu timpani, antrumu i uzurom zadnjeg zida zvukovoda, kod kojih je primjenjena modifikovana tehnika timpanoplastike s obliteracijom mastoidne šupljine i rekonstrukcijom zadnjeg zida zvukovoda, može skratiti postoperativni period i smanjiti potreba za čestim toaletama bez bojazni od povećanog rizika za nastanak rekurentnih holesteatoma.

BOLESNICI I METODE

Rad predstavlja retrospektivnu studiju, koja je sprovedena u periodu od 1998. do 2008. godine u Klinici za bolesti uha, grla i nosa, Univerzitetskog kliničkog centra, Banja Luka. Ispitivanu grupu je sačinjavalo 100 pacijenata koji su operativno liječeni zbog HGO s holesteatomom. Primjenjivane su slijedeće hirurške tehnike timpanoplastike: 1) otvorena tehnika (CWD), 2) zatvorena tehnika (CWU), 3) modifikovana tehnika s obliteracijom mastoidne šupljine i rekonstrukcijom zadnjeg zida zvukovoda (dijelovima kosti korteksa mastoida i preparisaniom periostom).

Metaanalize su pokazale da je rizik za nastanak rekurentnog holesteatoma znatno veći nakon primjene CWU tehnike timpanoplastike (4). Najlošiji anatomske i funkcionalne rezultati se postižu kod tensa holesteatoma, dok su dob pacijenta i lokalizacija holesteatoma vrlo važni faktori koji utiču na izbor hirurške tehnike i

postoperativne rezultate. CWU tehnika timpanoplastike je indikovana kod atik i sinus timpani holesteatoma, dok je CWD tehnika izbora za tensa holesteatom (5). Na primjenu CWU tehnike utiče relativno dobra prohodnost Eustahijeva tube i timpanični sinus, vrlo ekstenzivna pneumatizacija i dječiji uzrast. Incidencu rezidualnog i rekurentnog holesteatoma kod CWD tehnike značajno je niža nego kod CWU tehnike timpanoplastike. Primjena otvorene tehnike timpanoplastike u hirurgiji holesteatoma znatno smanjuje učestalost pojavljivanja recidiva bolesti. Indikacije za primenu CWD tehnike su inicijalna proširenost holesteatoma, mogućnosti za kompletno uklanjanje holesteatoma i postoperativno praćenje bolesnika (6).

Modifikovana tehnika timpanoplastike s obliteracijom mastoidne šupljine i rekonstrukcijom zadnjeg zida zvukovoda korteksom mastoidnog nastavka izvodi se preparacijom subkutano-mišićnog flapa, koji se u cijelosti odvaja od periosta mastoidnog nastavka. Periost se posebno prepariše i ostaje u kontinitetu s periostom fose temporalis. Trepanacija mastoidnog nastavka se u početku sprovodi s većim dlijetom, a dobijenim koštanim fragmentima, privremeno odloženim u fiziološku otopinu, naknadno se vrši rekonstrukcija i obliteracija. Rekonstruisani zadnji zid zvukovoda prekriva se prethodno pripremljenim periostom radi bolje ishrane koštanih fragmenata. Ovaj tip modifikacije sproveden je kod dobro pneumatisovanih mastoidnih nastavaka i holesteatoma, proširenih u sinus timpani, atik, antrum i mastoidni nastavak.

Postoperativno je praćena brzina epitelizacije operisanog uva, funkcionalni rezultati i učestalost rekurentnih, odnosno rezidualnih holesteatoma. Svi bolesnici su podvrgnuti redovnoj postoperativnoj kontroli. Tokom prvog, neposrednog postoperativnog perioda, u periodu od dva mjeseca, praćena je brzina epitelitacije, odnosno postizanje takozvanog „suvog uva“. U drugom postoperativnom periodu, praćeni su funkcionalni rezultati, koji su bili podređeni primarnom cilju operacije, eradicaciji patološkog procesa i to 3, 6 i 12 mjeseci postoperativno, a potom jednom godišnje. U evaluaciji funkcionalnih rezultata bilježene su pre/postoperativne vrijednosti prosječnog praga sluha na tri govorne frekvencije: 500 Hz, 1kHz i 2kHz. U trećem postoperativnom periodu, 12 mjeseci nakon operacije, ispitivana je pojava rekurentnih holestetaoma i perforacije neomembrane u odnosu na primjenjenu operativnu tehniku.

U statističkoj obradi podataka korišteni su parametarski i neparametarski testovi za procjenu značajnosti razlika između ispitivanih grupa. Rezultati su prikazani tabelarno u grafičkom formatu MS Word i MS Excel.

REZULTATI

Od ukupno 100 operisanih pacijenata u desetogodišnjem periodu, 56 je bilo muškog, a 44 ženskog pola. Kod 42 pacijenta urađena je zatvorena, a kod 41 otvorena tehnika timpanoplastike. Kriterijumi na osnovu kojih je indikovana modifikovana tehnika timpanoplastike s obliteracijom mastoidne šupljine i rekonstrukcijom zadnjeg zida zvukovoda uključivali su pacijente s hroničnim gnojnim otitisom praćenim prisustvom stečenog holesteatoma (lociranog u atiku, sinusu timpani, antrumu), uzorom zadnjeg zida zvukovoda, sačuvanim suprastrukturama stapesa, dobro očuvanom pneumatizacijom mastoidnog nastavka i relativno dobro očuvanim koštano-vazdušnim gepom.

Modifikovana tehnika timpanoplastike s obliteracijom mastoidne šupljine i rekonstrukcijom zadnjeg zida zvukovoda primjenjena je kod 17 pacijenata. Eradikacija patološkog procesa je postignuta kod 79% pacijenata. Učestalost rekurentnog holesteatoma je iznosila 21%, dok je kod pacijenata kod kojih je primjenjena modifikovana tehnika s rekonstrukcijom zadnjeg zida zvukovoda i obliteracijom mastoidne šupljine iznosila 5,88%.

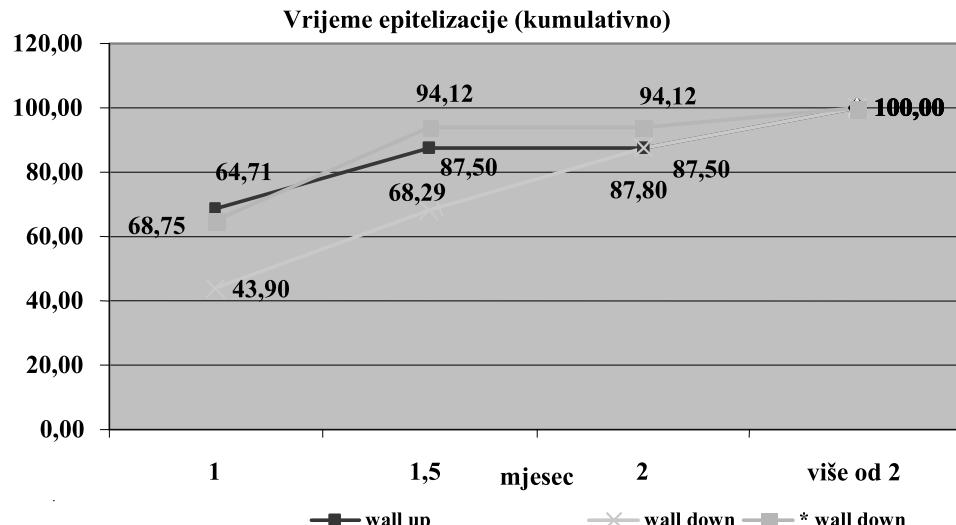
Dužina postoperativne njege, odnosno brzina epitelizacije neomembrane i trepanacione šupljine bila je najkraća kod zatvorene tehnike timpanoplastike, koja je u prvom postoperativnom periodu postignuta kod 64,71 %

bolesnika. Procenat je bio veći (68,75%) kod pacijenata kod kojih je urađena rekonstrukcija zadnjeg zida zvukovoda. Brzina epitelizacije neomembrane i trepanacione šupljine kod bolesnika kod kojih je urađena otvorena tehnika timpanoplastike iznosila je 43,9% i bila je znatno sporija od ostale dvije tehnike (slika 1).

Najveći procenat rekurentnih holesteatoma zabilježen je kod bolesnika kod kojih je primjenjena zatvorena tehnika timpanoplastike (30,95%) iako je bila primjenjivana kod bolesnika sa manje proširenim holesteatomom i manje izraženim ostitičnim promjenama u srednjeg uvu. Procenat rekurentnih holesteatoma kod bolesnika kod kojih je primjenjena otvorena tehnika timpanoplastike iznosio je 17,07%, a kod bolesnika sa rekonstrukcijom zadnjeg zida zvukovoda 5,88% (tabela 1). U tabeli 2 su prikazani postoperativni funkcionalni rezultati u odnosu na tip primjenjene hirurške tehnike. Procenat poboljšanja sluha kod CWU tehnike timpanoplastike iznosio je 45,25%, kod CWD tehnike 41,46% pacijenta, dok kod modifikovane tehnike 47,06% (tabela 3).

DISKUSIJA

Postoperativni rezultati ukazuju na to da je eradikacija patološkog procesa postignuta kod 79% pacijenata. Učestalost nastanka rekurentnih holesteatoma bila je značajno uslovljena tipom primjenjene hirurške tehnike,



Slika 1. Dužina postoperativne njege kod primjenjenih operativnih tehnika.

Tabela 1. Učestalost recidivirajućih holesteatoma kod primjenjenih tehnika operacije.

Recidiv bolesti	Zatvorena tehnika		Otvorena tehnika		Modifikovana tehnika	
	N	%	N	%	N	%
nema recidiva	29	69,05	34	82,93	16	94,12
ima recidiv	13	30,95	7	17,07	1	5,88
Ukupno	42	100	41	100	17	100

$$\chi^2 = 7,821, df = 2, p = 0,020$$

Tabela 2. Kvalitativno postoperativno stanje sluha kod primjenjenih operativnih tehniki.

Postoperativno stanje sluha	Zatvorena tehnika		Otvorena tehnika		Modifikovana tehnika		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Isto	14	33,33	18	43,90	6	35,29	33	33,00
Poboljšanje	19	45,23	17	41,46	8	47,06	44	44,00
Pogoršanje	9	21,44	6	14,63	3	17,65	23	23,00
Ukupno	42	100	41	100	17	100	100	100

 $\chi^2 = 6,867$, df = 6, p = 0,3333

Tabela 3. Kvantitativno poboljšanje sluha kod operisanih bolesnika.

Poboljšanje sluha (dB)	Zatvorena tehnika		Otvorena tehnika		Modifikovana tehnika		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%	N	%
≤10	15	35,71	13	31,71	6	35,29	34	34,00
11–15	4	9,52	3	7,32	1	5,88	8	8,00
≥16	0	0,00	1	2,44	1	5,88	2	2,00
Ukupno	19	45,25	17	41,46	8	47,06	44	44,00

 $\chi^2 = 2,294$, df = 6, p = 0,8908

dok je uticaj proširenosti holesteatoma i ostitičkih promjena na zidovima srednjeg uva i osikularnom lancu bio zanemarljiv. Najveći broj rekurentnih holesteatoma je zabilježen kod CWU tehnike timpanoplastike (30,95%) iako su to bili ograničeni holestatomi sa manje izraženim ostitičkim promjenama na srednjem uvu, što predstavlja osnovni nedostatak ove tehnike. Dobijeni rezultati su u skladu s podacima iz literature, koji ukazuju na to da je učestalost rekurentnih holesteatoma najveća kod bolesnika kod kojih nije primjenjena CWU tehnika timpanoplastike. Autori navode da učestalost rekurentnog holesteatoma kod CWU tehnike, tokom prve postoperativne godine, iznosi 37,5% i da se ona vremenski linerano povećava (7).

Studije su dokazale da je učestalost rekurentnog holesteatoma kod 83 bolesnika, operativno tretiranih CWU tehnikom iznosio 50%, dok je taj procenat u slučaju CWD tehnike, kod 91 bolesnika iznosio samo 7% (8). Grupa autora je tokom desetogodišnjeg postoperativnog praćenja, kod 171 bolesnika operisanih CWU tehnikom, utvrdila učestalost rekurentnog holesteatoma ili preholesteatomskog stanja u iznosu 61% (9). Kod pacijenata kod kojih je učinjena CWD tehnika timpanoplastike, sprovedeni su redovni četvoromjesečni kontrolni pregledi u prvoj i drugoj postoperativnoj godini, a potom svakih 6 mjeseci. Rekurentni holesteatom, tokom navedene postoperativne evaluacije uočen je kod 17,07% pacijenata i to najviše kod pacijenata kod kojih nije bilo moguće u dovoljnoj mjeri ukloniti facijalni greben i učiniti dovoljno široku meatoplastiku. Učestalost rekurentnog holesteatoma kod CWD tehnike timpanoplastike, različito varira kod većine operatera: Tos 3,8%, Vartiainen 7,7%, Smyth 15% (2, 10, 11).

U ovoj studiji učestalost rekurentnog holesteatoma kod CWD tehnike timpanoplastike s rekonstrukcijom zadnjeg zida zvukovoda i obliteracijom mastoidne šupljine iznosila je 5,88%. Iako s najmanjim procentom

rekurentnih holesteatoma, navedeni tip tehnike ne može biti idealna hirurška tehnika u liječenju HGO s holesteatomom. Ključni kriterijum u izboru adekvatne hirurške tehnike čine klinički i intraoperativni nalaz. Najveći broj bolesnika sa pogoršanjem sluha imali smo kod bolesnika sa CWU tehnikom timpanoplastike iako su imali manje proširene holesteatome i lak stepen ostitičnih promjena na osikularnom lancu, koji se morao rekonstruisati radi odstranjenja holesteatoma u cjelini.

Postoperativni funkcionalni rezultati nemaju značajne statističke razlike kod primjenjenih hirurških tehnika i kod najvećeg broja pacijenta poboljšanje sluha je bilo do 10 dB. Vartiainen u svojoj studiji navodi da poboljšanje sluha u prosjeku od 10 dB iznosi 33,33%, Roger kod dječijih holesteatoma ističe poboljšanje od 10–15 dB kod 47 % slučajeva, dok taj procenat u istraživanju Tonera iznosi 51% (2, 12, 13). Grupa autora pronalazi prisustvo rekurentnog holesteatoma kod 6 od ukupno 49 pacijenata, koji su lečeni otvorenom tehnikom timpanoplastike s rekonstrukcijom zadnjeg zida zvukovoda i obliteracijom mastoidnog kaviteta. Autori ističu prednost navedene tehnike u eradicaciji holesteatoma (14). Studije u kojima su analizirani postoperativni rezultati nakon otvorene tehnike timpanoplastike, pokazuju da prosječno vrijeme kompletne epitelizacije mastoidnog kaviteta iznosi $11,1 \pm 4,6$ nedjelje s prosječnim vazdušno-koštanim gepom $32,4 \pm 13,8$ dB preoperativno i $23 \pm 13,2$ dB postoperativno. Kod pet pacijenata je zabilježena postoperativna lokalna infekcija, a kod tri prisustvo recidivirajućeg holesteatoma (15).

Neki autori ističu problem rezidualnog holesteatoma u prednjem atiku kod pacijenata lečenih zatvorenim tipom tehnike timpanoplastike, pronalazeći prisustvo rezidualnog holesteatoma u prednjem atiku kod 38% od ukupno 25% pacijenata, lečenih s prethodno navedenim tipom tehnike timpanoplastike (16). Rekonstrukcijom

zadnjeg zida spoljašnjeg slušnog kanala značajno je skraćen neposredni postoperativni period u odnosu na CWD tehniku i time postignuti gotovo identični rezultati, kao i kod primjene CWU tehnike timpanoplastike. Kod ovih bolesnika ne postoji potreba za redovnim kontrolnim toaletama mastoidnog kaviteta.

U zaključku, CWD tehnika timpanoplastike je metoda izbora u liječenju hroničnog gnojnog otitisa s proširenim holesteatomom, koji je praćen ostitičnim procesom na zadnjegornjem koštanom zidu zvukovoda i destrukcijom osikularnog lanca. Rekonstrukcija zadnjeg zida zvukovoda s obliteracijom mastoidne šupljine, primjenjena kod određenog broja pacijenata, u zavisnosti od njihove dobi, socioekonomskog statusa i lokalnog nalaza (veličina trepanacione šupljine) znatno skraćuje postoperativni period i smanjuje potrebu za čestim kontrolama bez bojazni za povećanu učestalost rekurentnih holesteatoma. Rezultati ukazuju na potrebu daljeg usavršavanja hirurških tehnika u liječenju HGO sa holesteatomom s ciljem smanjivanja učestalosti rekurentnog holesteatoma i poboljšanja funkcionalnih rezultata.

SKRAĆENICE

HGO – hronični gnojni otitis

CWD – otvorena tehnika timpanoplastike („canal wall-down“)

CWU – zatvorena tehnika timpanoplastike („canal wall-up“)

LITERATURA

1. East DM. Atticotomy with reconstruction for limited cholesteatoma. Clin Otolaryngology 1998; 23: 248–52.
2. Vartiainen E, Vartaniemi J. Findings in revision operations for failures after cholesteatoma surgery. Am J Otol 1994; 15: 229–33.
3. Farrior JB. Cholesteatoma in 3-D. Am J Otol 1989; 10: 237–41.
4. Tomlin J, Chang D, McCutcheon B, Harris J. Surgical technique and recurrence in cholesteatoma: a meta-analysis. Audiol Neurotol 2013; 18: 135–42.
5. Stankovic M. Follow-up of cholesteatoma surgery: open versus closed tympanoplasty. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 2007; 69: 299–305.
6. Arsović N, Radulović R, Ješić S, Krejović-Trivić S, Stanković P, Đukić V. Hirurgija holesteatoma: hirurška tehnika i recidivi holesteatoma. Acta Chir Iug 2004; 51: 103–7.
7. Mercke U. Anatomic findings one year after combined approach tympanoplasty. Am J Otol 1986; 7: 150–4.
8. Austin DF. Staging in cholesteatoma surgery. J Laryngol Otol 1989; 103: 143–8.
9. Cody DT, McDonald TJ. Mastoidectomy for acquired cholesteatoma: follow-up to 20 years. Laryngoscope 1984; 94: 1027–30.
10. Tos M, Lau T. Treatment of cholesteatoma in children residual cholesteatoma related to observation time. Ady Otorhinolaryngol 1988; 40: 142–8.
11. Smyth D. Postoperative cholesteatoma in combined approach tympanoplasty. J Laryngol Otol 1976; 90: 597–621.
12. Roger G, Denoyelle F, Chauvin P, et al. Predictive risk factors of residual cholesteatoma in children: a study of 256 cases. Am J Otol 1997; 18: 550–8.
13. Toner JG, Smyth GD. Surgical treatment of cholesteatoma: a comparison of three techniques. Am J Otol 1990; 11: 247–9.
14. Kronenberg J, Shapira Y, Migirov L. Mastoidectomy reconstruction of the posterior wall and obliteration (MAPRO): preliminary results. Acta Otolaryngol 2012; 132: 400–3.
15. Kim CW, Oh JI, Choi KY, Park SM, Park MI. A technique for concurrent procedure of mastoid obliteration and meatoplasty after canal wall down mastoidectomy. Auris Nasus Larynx 2012; 39: 557–61.
16. Gaillardin L, Lescanne E, Morinière S, Cottier JP, Robier A. Residual cholesteatoma: prevalence and location. Follow-up strategy in adults. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis 2012; 129: 136–40.