

VI. ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

Προωθημένη Μετεγχειρητική Ανάνηψη (Enhanced Recovery After Surgery) στη Χειρουργική του Παχέος Εντέρου: Κατευθυντήριες Οδηγίες 2013.

A. Μαρίνης, Π. Γρίβας
Α΄ Χειρουργική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο «Τζάνειο», Πειραιάς

(Επιστημονικά Χρονικά 2013;18(2):123-126)

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η χειρουργική του παχέος εντέρου αποτελεί ένα μεγάλο κομμάτι της καθημερινής χειρουργικής πράξης ενώ η περιεγχειρητική φροντίδα του αρρώστου αποτελεί συχνά πεδίο αντιπαράθεσης μεταξύ των χειρουργών. Ο άρρωστος που θα οδηγηθεί προγραμματισμένα στο χειρουργικό τραπέζι είναι συνήθως ασθενής με κακοήθη νόσο σε διαφορετικά στάδια, ενώ στις πλείστες των περιπτώσεων έχει σημαντική συνοδή συννοσηρότητα. Για το λόγο αυτό είναι σημαντικό να υπάρχουν οδηγίες που να επιτρέπουν την είσοδο και την έξοδο του ασθενούς από την διαδικασία της επέμβασης με πλήρη ασφάλεια και να διασφαλίζουν μια όσο το δυνατό ανεπίπλεκη μετεγχειρητική πορεία.

Η Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society για το 2013 έπειτα από μελέτες μαζί με την European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN) και International Association for Surgical Metabolism and Nutrition (IASMEN) δημοσίευσαν έναν προτεινόμενο αλγόριθμο για την επίλυση των σημαντικότερων προ-, διε- και μετεγχειρητικών προβλημάτων ενός προγραμματισμένου συνήθως χειρουργείου του παχέος εντέρου [1, 2]. Η ERAS Society προτείνει λοιπόν μια αλλαγή στην κλασική αντιμετώπιση με άξονες: α) την ελάττωση του χειρουργικού stress, β) την διατήρηση της μετεγχειρητικής ομοιόστασης της φυσιολογίας του αρρώστου και γ) την άμεση κινητοποίηση μετεγχειρητικά με στόχους: α) την ελάττωση της θνητότητας, β) την γρηγορότερη ανάρρωση και γ) την ελαττωμένη παραμονή στο νοσοκομείο.

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

Προεγχειρητική ενημέρωση κι εκπαίδευση του ασθενή: Σωστή ενημέρωση του ασθενούς προ του χειρουργείου (pre-operative counseling) και

συζήτηση με τον θεράποντα χειρουργό καθώς και τον αναισθησιολόγο ώστε ένα μεγάλο κομμάτι του προεγχειρητικού άγχους να εξαλειφθεί. Είναι σημαντικό στην ενημέρωση να παρίσταται και ο συνοδός που θα είναι υπεύθυνος για την μη φροντίδα. Επίσης πρέπει να τονιστεί η αποχή από τις καταχρήσεις του αλκοόλ και του καπνού για περισσότερες από τέσσερις(4) εβδομάδες προ της επέμβασης, ενώ ενθαρρύνεται και η προεγχειρητική άσκηση.

Προεγχειρητική προετοιμασία του εντέρου: Δεν είναι απαραίτητος ο μηχανικός καθαρισμός του εντέρου (MBP-Mechanical Bowel Preparation) προ της επέμβασης με κάποιες αντίθετες γνώμες που υποστηρίζουν ότι στη λαπαροσκοπική προσέγγιση, ιδίως σε μικρούς όγκους που ίσως απαιτούν διεγχειρητική ενδοσκόπηση, η μηχανική προετοιμασία είναι απαραίτητη. Η αποφυγή του μηχανικού καθαρισμού ελαττώνει το προεγχειρητικό stress, την αφυδάτωση, τον παρατεταμένο ειλεό μετά την επέμβαση καθώς και την πιθανότητα μετεγχειρητικής διαφυγής από την αναστόμωση.

Προεγχειρητική νηστεία και χορήγηση υδατανθράκων: Πρέπει να επιτρέπεται η κατανάλωση καθαρών υγρών μέχρι και δύο ώρες πριν το χειρουργείο, ενώ η βρώση στέρεας τροφής επιτρέπεται μέχρι και έξι ώρες πριν. Στους διαβητικούς τύπου 1 με νευροπάθεια, οι οποίοι έχουν καθυστερημένη γαστρική κένωση στα στερεά, αν λάβουν την αντιδιαβητική αγωγή τους έχουν τον ίδιο χρόνο γαστρικής κένωσης στα υγρά με τον υγιή ασθενή. Έτσι, ενθαρρύνεται η χορήγηση ενός υγρού πλούσιου σε σύμπλοκους υδατάνθρακες (400ml διαλύματος με 12,5% μαλτοδεξτρίνες) 2 ώρες προεγχειρητικά ώστε ο ασθενής να βρίσκεται στην διάρκεια του χειρουργείου σε καλή μεταβολική κατάσταση (metabolically fed status), με οφέλη που αφορούν

στη μικρότερη προεγχειρητική δίψα, πείνα κι άγχους, λιγότερες μετεγχειρητικές απώλειες αζώτου και πρωτεΐνης, διατήρηση της μυϊκής μάζας και τελικά τη ταχύτερη ανάνηψη.

Προαναισθητική φαρμακευτική αγωγή: Για την βελτίωση του προεγχειρητικού άγχους σημαντική θέση έχει η προεγχειρητική εκπαίδευση του ασθενή. Δεν συνιστάται να χορηγούνται μακράς ή βραχείας διάρκειας κατασταλτικά φάρμακα πριν το χειρουργείο, διότι καθυστερείται η μετεγχειρητική ανάνηψη. Αν είναι ανάγκη, μπορεί να χορηγηθούν βραχείας δράσης ενδοφλέβια αναισθητικά φάρμακα υπό παρακολούθηση στο χώρο του χειρουργείου, προκειμένου να διευκολυνθεί η περιοχική αναισθησία.

Θρομβοπροφύλαξη: Για την προφύλαξη της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης πρέπει να χρησιμοποιούνται ελαστικές κάλτσες διαβαθμισμένης συμπίεσης, σύστημα διαλείπουσας πνευματικής συμπίεσης και ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (ΗΧΜΒ). Για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ογκολογικό χειρουργείο πρέπει να χορηγείται προφύλαξη για 28 ημέρες συνολικά μετά την επέμβαση (prolonged prophylaxis). Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η τοποθέτηση ή η αφαίρεση επισκληρίδιου καθετήρα δεν θα πρέπει να γίνεται σε διάστημα μικρότερο από 12 ώρες μετά την χορήγηση της ηπαρίνης. Επίσης πρέπει το ιστορικό του ασθενούς να είναι ενδεδειγμένο για όλους τους παράγοντες κινδύνου.

Αντιμικροβιακή προφύλαξη και προετοιμασία του δέρματος: Όσον αφορά στην αντιμικροβιακή προφύλαξη σε προγραμματισμένες επεμβάσεις θα πρέπει να χορηγούνται ενδοφλεβίως αντιβιοτικά για αερόβια και αναερόβια μικρόβια 30-60 λεπτά πριν την τομή και να επαναλαμβάνονται ανάλογα με τον χρόνο ημίσειας ζωής, εάν το χειρουργείο είναι πολύωρο. Δεν απαιτείται συστηματική χορήγηση. Ο ευπρεπισμός καλό είναι να γίνεται με εκρίζωση των τριχών και όχι με ξύρισμα. Επίσης η αντισηψία του χειρουργικού πεδίου θα πρέπει να γίνεται με διάλυμα chlorhexidine-alcohol, αν και υπάρχει κίνδυνος για εγκαύματα από τη διαθερμία σε αυτές τις περιπτώσεις.

Αναισθησιολογικό πρωτόκολλο: Συγκεκριμένο αναισθησιολογικό πρωτόκολλο θα πρέπει να τηρείται ώστε να είναι εφικτή η γρήγορη ανάνηψη του ασθενούς. Η χρήση βραχείας δράσης φαρμάκων τόσο κατά την εισαγωγή στην αναισθησία (προποφόλη σε συνδυασμό με φεντανίλη και μυοχαλαρωτικά), όσο και στη διατήρησή της (σεβοφλουράνιο ή δεσφλουράνιο)

φαίνεται να βοηθά στη ταχύτερη ανάνηψη του ασθενή και την αποφυγή της μετεγχειρητικής ναυτίας κι εμέτου. Ο αναισθησιολόγος πρέπει να προσεγγίζει τον ασθενή στα τρία παρακάτω σημεία ("trimodal approach"): τη μείωση της απάντησης stress του ασθενή στη χειρουργική επέμβαση, τη σωστή διαχείριση των υγρών και την αναλγησία. Έτσι, μεσο-θωρακικά επισκληρίδια αναισθησία με τοπικά αναισθητικά και μικρές δόσεις οπιοειδών συνιστάται στην ανοικτή χειρουργική, ενώ στη λαπαροσκοπική η χρήση νωτιαίας αναλγησίας ή χορήγησης μορφίνης κατ' επίκληση (PCA). Όταν χρησιμοποιηθούν ενδοφλέβια οπιοειδή πρέπει οι δόσεις να προσαρμοσθούν ώστε να ελαχιστοποιηθούν οι παρενέργειές τους.

Μετεγχειρητική ναυτία κι έμετος (MNE): Παράγοντες που αφορούν στον ασθενή (γυναίκες κυρίως, μη καπνίστριες με ιστορικό ίλιγγου είναι πιο επιρρεπείς), το χρησιμοποιούμενο αναισθητικό (πηητικά αναισθητικά, μονοξειδίο του αζώτου, παρεντερικά οπιοειδή) και την επέμβαση (οι μείζονες επεμβάσεις της κοιλιάς) ευθύνονται για την εμφάνιση μέχρι και 25-35% MNE. Η χρήση κλιμάκων (πχ. Apfel score) για τη χορήγηση αντιεμετικών και η εναλλακτική στρατηγική της χορήγησης αντιεμετικών προφυλακτικά σε όλους τους ασθενείς που θα τους χορηγηθεί αναισθησία με πηητικά, οπιοειδή ή θα υποβληθούν σε μείζονα ενδοκοιλιακή επέμβαση είναι μερικές από τις διεθνώς προτεινόμενες μεθόδους πρόληψης της MNE. Έτσι, μια πολυπαραγοντική προσέγγιση για την προφύλαξη από τη MNE συνιστάται και περιλαμβάνει την αποφυγή εμετογόνων ερεθισμάτων (πηητικά αναισθητικά), τη μεγαλύτερη χρήση προποφόλης για την εισαγωγή και τη διατήρηση της αναισθησίας, την επαρκή προεγχειρητική ενυδάτωση του ασθενή, ο οποίος δεν πρέπει να είναι νηστικός και πρέπει να λαμβάνει διάλυμα υδατανθράκων πριν την επέμβαση, τη χρήση υψηλών συγκεντρώσεων του χορηγούμενου οξυγόνου κατά τη διάρκεια της αναισθησίας και την εφαρμογή τεχνικών περιοχικής αναισθησίας.

Συνιστώμενη χειρουργική προσέγγιση: Συνιστάται η λαπαροσκοπική χειρουργική προσέγγιση σε όλες τις επεμβάσεις του παχέος εντέρου, όπου υπάρχει η απαραίτητη εμπειρία.

Ρινογαστρική παροχέτευση: Η χρήση ρινογαστρικού σωλήνα μετεγχειρητικά δεν πρέπει να γίνεται συστηματικά, διότι συνοδεύεται από επιπλοκές του αναπνευστικού (ατελεκτασία, πνευμονία, πυρετός) και καθυστερεί την

κινητοποίηση του εντέρου. Έτσι, ο ρινογαστρικός σωλήνας πρέπει να βγαίνει πριν την αναστροφή της αναισθησίας.

Πρόληψη διεγχειρητικής υποθερμίας: Η περιεγχειρητική διατήρηση φυσιολογικής θερμοκρασίας επιτυγχάνεται με τη χρήση ειδικών θερμαντικών συσκευών και τη θέρμανση των χορηγούμενων ενδοφλέβιων υγρών. Η υποθερμία πρέπει να αποφεύγεται διότι σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα λοίμωξης τραύματος, καρδιαγγειακά επεισόδια, αιμορραγική διάθεση, περισσότερο μετεγχειρητικό άλγος και αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης έντονου ρίγους. Η θερμοκρασία του ασθενούς πρέπει να παρακολουθείται συστηματικά και για να αποφευχθεί η υπερπυρεξία, που μπορεί να εμφανισθεί σε παρατεταμένες επεμβάσεις όπου αναπτύσσεται συστηματική φλεγμονώδης απάντηση (SIRS).

Περιεγχειρητική χορήγηση υγρών: Τα υγρά θα πρέπει να χορηγούνται με τρόπο ώστε ο ασθενής να είναι νορμοβολαιμικός και οποιαδήποτε πτώση της ΣΑΠ να αντιμετωπίζεται με την χορήγηση αγγειοσυσπαστικών φαρμάκων. Η χορήγηση μη επαρκούς ποσότητας υγρών δεν επιτυγχάνει επαρκή κυκλοφορούντα όγκο αίματος, με αποτέλεσμα την υποάρδευση των ζωτικών οργάνων και των σπλάγχχνων, ενώ αντίθετα η χορήγηση υπερβολικών υγρών οδηγεί σε οίδημα του εντέρου κι αύξηση του διάμεσου πνευμονικού ύδατος, με αποτέλεσμα την εμφάνιση επιπλοκών. Στην ανοικτή χειρουργική οι απαιτήσεις σε υγρά είναι διαφορετικές από την λαπαροσκοπική, λόγω μεγάλων μετακινήσεων υγρών, χειρισμού του εντέρου κι αυξημένης συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης (SIRS). Στις λαπαροσκοπικές επεμβάσεις του παχέος εντέρου πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι η καρδιακή παροχή ελαττώνεται ως παθοφυσιολογικό επακόλουθο της Trendelenburg θέσης και του πνευμοπεριτοναίου. Επίσης, θα πρέπει να αποφεύγονται απώλειες υγρών από το μηχανικό καθαρισμό του εντέρου, τη προεγχειρητική νηστεία, τους χειρισμούς και την εξωτερίκευση του εντέρου καθώς και την διεγχειρητική απώλεια αίματος. Συνιστάται η παρακολούθηση, όπου είναι δυνατό, με δι-οισοφάγιο υπερηχογράφημα καρδιάς (μετρήσεις ροής) ώστε να καταγράφεται ο όγκος παλμού, ως εξής: Χορήγηση 200ml κολλοειδούς διαλύματος κάθε 10-15 λεπτά μέχρις ότου ο όγκος παλμού δεν αυξάνεται άλλο (πέραν του 10%) και, μετά την ρύθμιση του κυκλοφορούντος όγκου,

χορήγηση αγγειοσυσπαστικών για την διατήρηση της ΣΑΠ,. Σήμερα χρησιμοποιούνται και δυναμικές μεταβλητές με ανάλυση της αρτηριακής κυματομορφής, όπου οι μεταβολές του όγκου παλμού και της διαφορικής πίεσης (SVV, PPV) κατευθύνουν τη διαγχειρητική χορήγηση υγρών. Η μέτρηση της ΚΦΠ μέσω κεντρικών γραμμών είναι επισφαλής, ενώ σε σοβαρά πάσχοντες ο κορεσμός του φλεβικού αίματος (CVS) είναι ένας σχετικά αξιόπιστος δείκτης για τα υγρά. Μετεγχειρητικά, τα ενδοφλέβια υγρά πρέπει να ελαχιστοποιούνται, ενώ η κατανάλωση υγρών από το στόμα πρέπει να γίνει νωρίς (από το πρωί της επόμενης ημέρας). Η εμφάνιση υπότασης σε ασθενείς με επισκληρίδιο καθετήρα για αναλγησία πρέπει να αντιμετωπίζονται με αγγειοσυσπαστικά. Τέλος, η χρήση ισοροπημένων κρυσταλλοειδών διαλυμάτων με ηλεκτρολύτες είναι πλέον ανώτερη από τη χορήγηση φυσιολογικού ορού.

Παροχέτευση της περιτοναϊκής κοιλότητας μετά από αναστόμωση του παχέος εντέρου: Η παροχέτευση της περιτοναϊκής κοιλότητας αμφισβητείται πλέον σε μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες, όπου δεν βρέθηκε κανένα πλεονέκτημα όσον αφορά στη διαφυγή από την αναστόμωση, τη λοίμωξη του τραύματος, την επανεπέμβαση καθώς και την υπόλοιπη νοσηρότητα και τη θνητότητα. Η αντίληψη ότι η παροχέτευση αποτελεί τον «χωροφύλακα» της αναστόμωσης δεν ευσταθεί, διότι σε συγκεντρωτικά δεδομένα από μελέτες φάνηκε ότι η εμφάνιση εντερικού περιεχομένου ή πύου διαπιστώθηκε μόνο σε 1 ανά κάθε 20 παροχετεύσεις σε ασθενείς με κλινική διαφυγή. Επίσης, η παρουσία παροχετεύσεων δυσχεραίνει την κινητοποίηση του ασθενή.

Παροχέτευση των ούρων: Η τοποθέτηση ουροκαθετήρα είναι παραδεκτή για 1-2 ημέρες ή για όσες ημέρες διαρκεί η επισκληρίδιος αναλγησία (μέγιστο όριο 4 ημέρες). Σε μείζονες επεμβάσεις της κοιλίας, δικαιολογείται η τοποθέτηση υπερηβικού καθετήρα σχετίζεται με μικρότερο ποσοστό βακτηριουρίας και λιγότερη δυσανεξία σε σχέση με την διουρηθρική παροχέτευση των ούρων.

Πρόληψη του μετεγχειρητικού ειλεού: Για την αποφυγή του μετεγχειρητικού ειλεού θα πρέπει να μην τοποθετηθεί ρινογαστρικός καθετήρας (εάν δεν έχει απόλυτη ένδειξη να τεθεί, καθυστερεί έως και μισή ημέρα την κινητοποίηση του πεπτικού), να μην χορηγούνται συστηματικά οπιοειδή αναλγητικά, και να μην χορηγούνται υπερβολικά ενδοφλέβια υγρά ούτε προκινητικά φάρμακα. Αντιθέτως,

ευεργετική είναι η χρήση θωρακικής επισκληριδίου αναλγησίας, η λαπαροσκοπική χειρουργική, η πρώιμη εντερική σίτιση, θετικά είναι τα αποτελέσματα της χορήγησης από του στόματος μαγνησίου και αλβιμοπάνης (ανταγωνιστής των μ-υποδοχέων των οπιοειδών, καθώς και η μάζηση τσίχλας. Ο ρινοαστρικός καθετήρας.

Μετεγχειρητική αναλγησία: Το ιδανικό σχήμα αναλγησίας προσφέρει επαρκή ανακούφιση από το πόνο, επιτρέπει τη πρώιμη κινητοποίηση, την επαναλειτουργία του εντέρου και την σίτιση, ενώ παράλληλα δεν έχει επιπλοκές. Ο ακρογωνιαίος λίθος της αναλγησίας είναι η πολυπαραγοντική αναλγησία συνδυάζοντας περιοχική αναλγησία ή τεχνικές τοπικής αναισθησίας κι αποφεύγοντας τα παρεντερικά οπιοειδή και τις παρενέργειές τους. Στην ανοικτή χειρουργική, η εφαρμογή θωρακικής επισκληριδίου αναλγησίας με μικρές συγκεντρώσεις τοπικών αναισθητικών σε συνδυασμό με ταχείας δράσης οπιοειδή φαίνεται πως είναι η πιο αποτελεσματική μέθοδος. Στη λαπαροσκοπική προσέγγιση, η από του στόματος αναλγησία καθώς και η νωτιαία αναλγησία με μικρές δόσεις μακρών δρώντων οπιοειδών μπορεί να χρησιμοποιηθεί εναλλακτικά. Στη μετεγχειρητική αναλγησία κεντρικό ρόλο στην αποφυγή χρήσης οπιοειδών έχει η χορήγηση παρακεταμόλης (ενδοφλέβια έως και 1gr ανα 6ωρο). Ο ρόλος των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων σε σχέση με την αυξημένη συχνότητα αναστομωτικών διαφυγών δεν έχει ακόμα πλήρως διαλευκανθεί και μπορούν να χρησιμοποιούνται.

Περιεγχειρητική θρεπτική υποστήριξη: Ο ασθενής πρέπει προεγχειρητικά να αξιολογείται για την κατάσταση της θρέψης του. Προεγχειρητική βελτίωση της θρέψης με εντερική ή παρεντερική ολική διατροφή για 8-10 ημέρες είναι σημαντική ειδικά σε ασθενείς με απώλεια βάρους και καχεξία.

Οι ασθενείς δεν πρέπει να υποβάλλονται σε στέρηση τροφής προεγχειρητικά. Μετεγχειρητικά, θα πρέπει να ενθαρρύνεται η γρήγορη εντερική θρέψη με στόχο την κατανάλωση 1200-1500 θερμίδων/ημέρα. Σε περιπτώσεις που απαιτείται και κρίνεται σκόπιμη χορηγούνται ειδικά συμπληρώματα διατροφής.

Μετεγχειρητικός έλεγχος του σακχάρου: Η μετεγχειρητική αντίσταση στην ινσουλίνη αποτελεί δείκτη της εφαρμογής των πρωτοκόλλων της ERAS, εκδηλώνεται με εμφάνιση υπεργλυκαιμίας και σχετίζεται με επιπλοκές κι αυξημένη θνητότητα στις μείζονες ενδοκοιλιακές επεμβάσεις. Σημαντική είναι η διατήρηση ενός ευγλυκαιμικού επιπέδου, αφενός μεν με την ελάττωση του μετεγχειρητικού stress κι αφετέρου με την γρήγορη εντερική σίτιση και την χορήγηση κρυσταλλικής ινσουλίνης, με προσοχή για αποφυγή της υπογλυκαιμίας (ιδιαίτερα σε ασθενείς που νοσηλεύονται σε θάλαμο).

Πρώιμη κινητοποίηση του ασθενή: Η πρώιμη κινητοποίηση του ασθενούς σχετίζεται με λιγότερες επιπλοκές από το αναπνευστικό, διατηρώντας παράλληλα την μυϊκή δύναμη του ασθενή. Αντίθετα, η αποτυχία να κινητοποιηθεί ο ασθενής την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης πνευμονίας, αυξάνει την αντίσταση στην ινσουλίνη και οδηγεί σε μυϊκή αδυναμία. Αυτό συμβαίνει συνήθως όταν δεν είναι επαρκής η ρύθμιση της αναλγησίας, όταν συνεχίζεται επί μακρόν η ενδοφλέβια χορήγηση υγρών και η παραμονή του ουροκαθετήρα κι όταν υπάρχουν προϋπάρχουσες συννοσηρότητες. Τέλος, οι οδηγίες και οι συστάσεις της προωθημένης μετεγχειρητικής ανάνηψης (ERAS guidelines) φαίνεται ότι ελαττώνουν το κόστος των επεμβάσεων του παχέος εντέρου και βελτιώνουν την ποιότητα της ανάνηψης των ασθενών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Gustafsson UO, Scott MJ, Schwenk W, et al; Enhanced Recovery After Surgery Society. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. Clin Nutr. 2012;31:783-800.
2. Gustafsson UO, Scott MJ, Schwenk W, et al; Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society, for Perioperative Care; European Society for

Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN); International Association for Surgical Metabolism and Nutrition (IASMEN). Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. World J Surg. 2013;37:259-284