

Poliklinika za reumatske bolesti, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju "Dr. Drago Čop"
Mihanovićeva 3 • 10000 Zagreb

FIZIKALNA TERAPIJA OSTEOARTRITISA PHYSICAL THERAPY IN OSTEOARTHRITIS

Zoja Gnjiđić

Sažetak

Fizikalna terapija igra značajnu ulogu u kompleksnom liječenju reumatskih bolesnika sa ciljem smanjenja boli, otekline i održanja pokretljivosti zahvaćenih zglobova. Uz farmakološko liječenje, primjena različitih fizičkih agensa je temelj terapije. Fizikalna terapija u osteoartritisu je dio multimodalnog plana liječenja.

Princip primjene fizikalne terapije određen je temeljem preporuka struke te znanstvene utemeljenosti fizikalne medicine, sukladno strukturnom oštećenju i problemu funkcije. Sistematskim pregledom znanstvene literature i postupnika liječenja (2000.-2010.), identificirani su terapijski postupci za koje postoje čvrsti dokazi učinkovitosti u kliničkim istraživanjima.

Ključne riječi

osteoarthritis, fizikalna terapija, nefarmakološko liječenje

Summary

Physical therapy has an important role in treating rheumatic diseases; its goal is to reduced pain, swelling and to keep joints mobile. The properly manage osteoarthritis is nonpharmacological and pharmacological modalities. Physical therapy applied as a remedy for osteoarthritis is a part of multimodal therapy.

The basis for physical therapy management is determined by the recommendation of the physical therapeutic science and evidence-based medicine. When making a decision about application of different meth-

ods of treatment in physical therapy, it is important to correctly diagnose a structural transformation and functional problem. Systematic review of the scientific, evidence-based, international concensus recommendations for the management of the osteoarthritis published between 2000 and 2010 were identified high-quality evidence therapy practice that is efficient and effective in increasing movement capability function, and reduce pain, disability, medical intake and improved physical function for patients with osteoarthritis

Keywords

osteoarthritis, physical therapy, nonpharmacologic treatment

Uvod

Osteoarthritis (OA) je najčešća vrsta artritisa. To je klinički sindrom prezentiran zglobnom boli i različitim stupnjevima oštećenja funkcije te smanjenom kvalitetom života. OA je metabolički aktivan i dinamičan proces koji zahvaća sve zglobne strukture (hrskavicu, kost, sinoviju/kapsulu, ligamente i mišiće). To je proces aktivne razgradnje i reparacije hrskavice i subhondralne kosti potpomognuti sinovijalnom upalom. OA definiramo i kao lokalnu leziju zglobne hrskavice, kombiniranu s hipertrofičnom reakcijom (sklerozacija) u sub-

hondralnoj kosti, te stvaranjem nove kosti (osteofiti) na zglobnim marginama. Ključnu ulogu rizičnih čimbenika u tom procesu igraju: mehanički stres, biokemijski i genetski čimbenici. Genetski čimbenici na primjer hereditet u OA šaka, kukova ili koljena može predstavljati 40-60% rizika. Konstitucionalni čimbenici (dob, ženski spol, debljina, koštana gustoća), i biomehaničko opterećenje (ozljede, radno mjesto, rekreacija, smanjena mišićna snaga ili ligamentarna slabost), pogoduju nastanku OA.

prim.mr.sc. Zoja Gnjiđić

Poliklinika za reumatske bolesti, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju "Dr. Drago Čop"
Mihanovićeva 3 • 10000 Zagreb

Epidemiologija osteoartritisa

Prevalenciju OA je teško utvrditi jer klinički simptomima kao bol i zakočenost ne moraju uvijek korespondirati sa strukturnim promjenama. Jednako tako ona varira i spram definicije OA. Simptomatski OA nije strogo povezan s dobi, ali učestalost OA raste s dobi.

Tablica. Prevalencija radioloških i simptomatskih promjena u osteoartritisu odraslih
Table. Prevalence of radiological and symptomatic changes in adult osteoarthritis

Zglob	Radiološke promjene	Simptomatski OA	Izvor
Koljena	25 %	13 %	Peat et al. 2001
Kuk	11 %	5 %	Croft et al. 1996
Šake	41 %	3 %	Wilder et al. 2006

Terapijski ciljevi osteoartritisa

Bol, zakočenost, smanjena funkcija i nesposobnost su temeljne kliničke odrednice u nefarmakološkom i neinvazivnom liječenju osteoartritisa (5). Upravo to su i ključni terapijski ciljevi koji uključuju: edukaciju, savjete za samopomoć, terapijske vježbe, smanjenje prekomjerne tjelesne težine, ortoze i pasivne oblike fizikalne terapije (5). Zadnjih godina publiciran je niz međunarodnih preporuka i postupnika za liječenje osteoartritisa (6,7).

Ovaj pregledni članak pokušat će izdvojiti znanstveno dokazane principe i preporuke koji iz njih proizlaze i koji trebaju biti odrednice liječenja osteoartritisa primjenom fizikalne terapije kao dijela nefarmakološkog i neinvazivnog liječenja.

Vježbe, manualna terapija i fizička aktivnost

Vježbe

Vježbe su široko rasprostranjena metoda liječenja OA za smanjenje bola i povećanje opsega pokreta. Vježbe i fizička aktivnost mogu obuhvaćati ciljano jedan zglob/zglobove ili usmjerena ka općem poboljšanju zdravlja i funkcije te ukupnog zadovoljstva. Fizička aktivnost uključuje brojne intervencije kao što su vožnja bicikla, hodanje, trčanje i mnoge druge.

Vježbe - ciljane medicinska gimnastika na podlozi ili u bazenu, općenito imaju povoljan učinak. Vježbe na podlozi (najbolje proučene vježbe jačanja mišića natkoljenice), smanjuju bol i poboljšaju psihofizičku sposobnost (10), izdržljivost, balans i koordinaciju u OA koljena. Većina studija prati učinak vježbanja u OA koljena ili kukova ili nespecifične križobolje. Dokazan je pozitivan učinak u onih s OA koljena, dok su podatci za kuk nedostatni.

U studijama se uspoređuju različiti tipovi vježbi, vježbe na podlozi ili bazenu, a kontrolnu skupinu obično čine oni koji ne vježbaju (10), ili u kombinaciji s ultrazvukom (11), ili učinci dugotrajnog vježbanja spram

OA koljena je klinički najčešći oblik OA, pa se javlja u 240/100 000 osoba godišnje, prema OA šaka 100/100 000 godišnje ili 88/100 000 osoba godišnje ima OA kuka (1). Spol igra značajnu ulogu u simptomatskoj i radiološkoj pojavnosti OA, pa je tako OA koljena češći u žena nego muškaraca (radiološka pojavnost slična), dok je kuk češće zahvaćen u žena. U dobi iznad 70 godina prevalencija radioloških promjena OA šaka je u 90% žena i 8% muškaraca (1).

Tablica pokazuje da se radiološke promjene koljena nalaze u 25% odraslih, a samo 13% ima simptomatsku bolest (2), u OA kuka radiološke promjene nalazimo u 11% odraslih, a 5% ima i simptome bolesti (3), dok 41% odraslih ima radiološki OA šaka, a samo 3% simptomatsku bolest (4).

Liječenje treba biti prilagođeno pojedinom bolesniku i zahvaćenom zglobu, a ocjenu učinka liječenja treba pratiti bolest specifičnim instrumentima za OA (najčešće se koristi WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) (8) i Lequesneov algofunkcijski upitnik (9), zatim testom hoda, dok strukturna oštećenja mjerimo jačinom bola, opsegom pokreta zahvaćenog zgloba, mišićnom snagom. Pritom valja obuhvatiti i socijalne aktivnosti, mogućnost obavljanja svakodnevnih aktivnosti, posla i slobodnih aktivnosti te mogućnost samozbrinjavanja. Tek uvidom u sve elemente i kompleksnim i multimodalnim liječenjem možemo govoriti o stvarnom učinku liječenja.

farmakološkog liječenja (12), bilo kombinacija različitih tipova vježbi (13).

Pozitivni učinci vježbi bili su u smislu smanjenja boli i poboljšanja funkcije (mišićne snage, opsega pokreta i ravnoteže). Pozitivni učinci se gube vremenom (6-18 mjeseci). Nije se našao dugotrajan klinički značajan učinak nakon prestanka vježbanja, na bol i fizičku funkciju u bolesnika s OA koljena (10,11). U usporedbi dugotrajnog vježbanja u bolesnika u kojih je dobra suradljivost, a vježbanje nastavlja i kod kuće, dokazan je dugotrajan pozitivan učinak vježbanja na bol i funkciju, i bio je usporediv s učinkom uzimanja nesteroidnih protuupalnih lijekova ali bez nuspojava koji prate farmakološko liječenje (7,12). Prednost vježbanja i pozitivan učinak bio je veći u onih koji su reducirali prekomjernu tjelesnu težinu (11,12). Vježbe su uključivale aerobne vježbe (na primjer hodanje, vožnja bicikla, plivanje), vježbe jačanja, istežanja i snaženja, vježbe kod kuće, aerobne vježbe s opterećenjem. Ne postoji opći konsenzus koji je od programa vježbanja optimalan za koje patološko stanje, a prema rezultatima vježbe snaženja smanjuju bol u kuku, a dobar

učinak su pokazale i vježbe u vodi za OA kuka (13,14,15). Pozitivan učinak hidrokineziterapije nalazi se u OA kuka, koljena, iako su rezultati nekonzistentni (15,19).

Sistematskim pregledom literature možemo zaključiti da su vježbe temelj terapije u onih s OA, a pri odabiru moramo imati na umu: dob, komorbiditet, jačinu bola i nesposobnost. Pozitivan klinički učinak dokazan je na bol, pokretljivost, smanjenu potrebu za lijekovima i poboljšanje fizičke funkcije u onih s OA koljena (11,12,13,15). Slične kvalitetne klinički pozitivne ili dugoročne učinke nije se našlo u OA šaka ili kukova (14). Učinci ovise i o bolesnikovim potrebama, razumijeva-

nju, motiviranosti i dostupnosti. Tijekom vježbanja nije zabilježena nuspojava ili neželjeno zbivanje.

Manualna terapija

Većina studija prati učinke manualne terapije uz druge terapije na primjer uz vježbe (14,15,16). Hoeksma i sur. (15) nalaze visoku učinkovitost manualne terapije uz vježbe. Manualna terapija uključuje tehnike istezanja skraćene muskulature oko zgloba (kuk), manualnu trakciju, manipulaciju i ona predstavlja važan terapijski modalitet za specifične znakove i simptome primjenom specifičnih manualnih tehnika, poglavito u onih s OA kuka (15).

Elektroterapije

Elektroterapija i elektrofiziološki agensi uključuju kratkovalnu dijatermiju pulzirajuće elektromagnetsko polje), interferentne struje, laser, transkutano električnu nervnu stimulaciju (TENS), i ultrazvuk. Sve one se koriste za smanjenje simptoma i znakova bolesti (bol, bolna osjetljivost okidačkih točaka ili otekline). Ovi modaliteti u tretirano tkivo dovode do fizičkih promjena koje su rezultat termičkih i netermičkih učinaka.

UZV, laser i pulzirajuća elektromagnetska energija imaju čvrste dokaze za dobru kliničku učinkovitost na male zglobove (npr. šaka, stopala), dok su za druge zglobove potrebni novi čvrsti dokazi učinkovitosti (19).

Za ostale elektroterapije, koje najčešće imaju analgetski učinak, na žalost postoji vrlo mali broj visokokvalitetnih kliničkih studija o učincima u OA (osim u vratbolji i križbolji).

Ultrazvuk terapijski (UZV)

Učinak UZV prati se kroz termički i netermički učinak (17). Primjenom UZV povisuje se prag za bol i smanjuje percepcija bola. Terapijski UZV nije pokazao klinički značajnu prednost prema placebo ili drugim elektroterapijama u OA koljena i kuka (18,25). Ipak nisu sva istraživanja pokazala takav rezultat. Tako najnoviji sistematski pregledi u randomiziranim kontroliranim studijama daju prednost primjeni UZV na poboljšanje fizičke funkcije, mogućeg oporavka hrskavice i smanjenju bola u OA koljena (30).

Akupunktura/elektroakupunktura

Björdal i sur. (25) u sistematskom pregledu i meta-analizom studija, pokazuju da (elektro)akupunktura dovodi do kratkotrajnog oslobađanja bola (oko 24 sata), u bolesnika u svim stadijima OA, dok postoje umjereni dokazi o učinkovitosti manualne akupunkture u oslo-

Laser

Laser terapija se koristi za smanjenje boli u OA. U usporedbi s placebom, laser ima bolji analgetski učinak u OA koljena ili temporomandibularnog zgloba (21,22). Ipak, nema čvrstih dokaza niti relevantne učinkovitosti primjene laser terapije na bol ili pokretljivost u OA bilo koje lokalizacije (7,19,20,21,25). Postoje dokazi o učinkovitosti lasera po akupunkturnim točkama koji reduciraju bol i oteklinu u OA (22).

Magnetoterapija

Magnetoterapija (pulzirajuća elektromagnetska energija), koristi se za smanjenje boli, poboljšanje fizičke funkcije i smanjenje zakočenosti u različitim stadijima bolesti u OA ima ograničeno dugotrajno učinkovito djelovanje. U OA koljena, učinak traje oko 6 tjedana nakon terapije (25,26), dok za kliničke učinke u OA šaka i kukova ima premalo visoko kvalitetnih kliničkih studija, pa su potrebna daljnja kvalitetna istraživanja da bismo definirali učinkovitost. U OA koljena primjena magnetoterapije dovela je do značajnog smanjenja boli, poboljšanja fizičke funkcije i brzine hoda (25,26).

TENS

TENS (transkutana električna živčana stimulacija) najčešće se koristi za smanjenje bola u OA. Za primjenu TENS-a postoje čvrsti dokazi učinkovitosti u bolesnika s OA koljena za oslobađanja boli (22,23). Učinak traje 2 do 4 tjedna (24), i može se primijeniti u svim fazama bolesti uz minimum kontraindikacija.

bađanju bola u OA koljena u odnosu na placebo grupu (26). Među nefarmakološke modalitete najčešće se izdvaja edukacija, medicinska gimnastika i elektroakupunktura kao klinički dokazane u oslobađanju boli u bolesnika s OA bilo koje lokalizacije (31).

Termoterapija

Od spoznaje o bolestima zglobova i mišića, učinkovito se primjenjuje toplina/hladnoća na zahvaćeni zglob. Načelno, krioterapija se preporuča za akutne oz-

ljede ili stanja, a toplina za kronična. Primjena hladnoće/topline uvriježena je u OA. Površinska ili dubinska metoda zagrijavanja (ultrazvuk, kratkovalna dijater-

mija) imaju dobar učinak na smanjenje mišićno-koštane boli (27). Primjena topline u kombinaciji s vježbama rezultira značajno većim smanjenjem boli (27). Sve studije o termoterapiji u osteoartritisu daju umjerenu prednost primjeni hladnoće nego topline u OA kolje-

Drugi postupci fizikalne terapije

Nema dovoljno klinički relevantnih dokaza i metodoloških nedostataka o učinkovitosti masaže, trakcije, magnetskih traka ili drugih modaliteta nefarmakološkog liječenja za osteoartritis bilo koje lokalizacije. Neposto-

Zaključak

Današnji zahtjevi za kliničkom medicinom temeljenom na dokazima i dobroj kliničkoj praksi moraju usmjeriti terapiju prema specifičnim znakovima i simptomima bolesti sa specifičnim terapijskim modalitetima.

Temeljem sistematskog pregleda znanstvene literature možemo zaključiti da optimalnu terapiju za OA treba prilagoditi osobi i zahvaćenom zglobovima. Optimalna je kombinacija nefarmakoloških i farmakoloških modaliteta. U nefarmakološke modalitete koji su pokazali čvrste dokaze o učinkovitosti ubrajaju se: edukacija i samopomoć, vježbanje uz redovitu telefonsku dostupnost terapeuta, aerobne vježbe snaženja i vježbe u vodi s otporom uz redukciju tjelesne težine u onih s prekomjernom težinom. Dobru kliničku učinkovitost su pokaza-

Literatura

1. Arden N, Nevitt MC. Osteoarthritis epidemiology. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20:3-25.
2. Peat G, Croft P, Hay E. Clinical assessment of osteoarthritis patients. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2001;15:527-44.
3. Croft P. The occurrence of osteoarthritis outside Europe. *Ann Rheum Dis* 1996 Sep;55(9):661-4.
4. Wilder FV, Barrett JP, Farina EJ. Exercise and osteoarthritis: are we stopping too early? findings from the Clearwater Exercise Study. *J Aging Phys Act* 2006 Apr;14(2):169-80.
5. Babić-Naglić Đ. Nefarmakološko liječenje osteoartritisa. *Reumatizam* 2005;52:40-6.
6. Conaghan PG, Dickson J, Grant RL. Guideline development Group. Care and management of osteoarthritis in adults; summary of NICE guidance. *BMJ* 2008;336:502-3.
7. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, Bierma-Zeinstra S, Brandt KD, Croft P, Doherty M, Dougados M, Hochberg M, Hunter DJ, Kwoh K, Lohmander LS, Tugwell P. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis. Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage* 2008 Feb;16(2):137-62. Review.

na. Postoje nekonzistentni i umjereni dokazi o smanjenju bola u OA drugih lokalizacija, iako mehanizam još uvijek nije potpuno jasan (27,28). Prednost primjene ja da je postupak jeftin, siguran i lako se primjenjuje kod kuće (27,28,29).

janjem dovoljno uvjerljivih dokaza za njihovu primjenu u liječenju bolnih stanja i oštećene funkcije nije moguće donijeti kvalitetne zaključke i potrebne su nove studije koje bi razjasnile koji postupak treba primijeniti.

li termalni modaliteti, površinske termoterapije, potom TENS i (elektro)akupunktura, dok postoje umjereni ili kontradiktorni dokazi za primjenu drugih elektroterapijskih postupaka, zatim masaže, manualne terapije ili hidroterapije u liječenju i rehabilitaciji OA. Uz farmakološko liječenje primjena udloga, ortoza, ortopedске korektivne obuće kada je to indicirano, predstavlja temelje liječenja. Danas se prednost daje multidisciplinarnom pristupu liječenja korištenjem fizioloških, psiholoških i socijalnih odrednica.

Potrebno je više čvrstih dokaza o kliničkom riziku/učinkovitosti nekih terapijskih postupaka, koji se onda moraju dinamički korigirati u preporukama za prevenciju i liječenje bolesnika s osteoartritisom u svrhu racionalizacije nefarmakološkog liječenja OA.

8. Bellamy N, Buchabab WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol* 1988;15:1833-40.
9. Lequesne MG, Mery C, Samson M, Gerard P. Indexes of severity for osteoarthritis of the hip and knee. Validation - value in comparison with other assessment tests. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1987;73(Suppl):1.
10. Huang MH, Lin YS, Lee CL. A comparison of various therapeutic exercises on the functional status of patients with knee osteoarthritis. *Sem Arthritis Rheum* 2003;32:398-406.
11. Huang MH, Lin YS, Lee CL, Yang RC. Use of ultrasound to increase effectiveness of isokinetic exercise for knee osteoarthritis. *Aech Phys Med Rehabil* 2005;86:1545-51.
12. Barclay L, Vega CP. Better Adherence Improves Long-Term Exercise Therapy Outcome in osteoarthritis. *Arthritis Care Res* 2010;62:1087-94.
13. Fransen M, McConnel S, Bell M. Therapeutic exercises for people with osteoarthritis of the hip or knee: a systematic review. *J Rheumatol* 2002;29:1737-45.

14. Ottawa panel evidence-based clinical practice guidelines for therapeutic exercises and manual therapy in the management of osteoarthritis. *Phys Ther* 2005 Sep;85(9):907-71. Review.
15. Hoeksma HL, Dekker J, Ronday K, Heering A, Van Der Lubbe N, Vel C, Ferdinand C, Breedveld FC, Van Den Ende CHM. Comparison of manual therapy and exercise therapy in osteoarthritis of the hip: A randomized clinical trials. *Arthritis Rheum* 2004 Oct 15;51(5):722-9.
16. Moss P, Sluka K, Wright A. The initial effects of knee joint mobilization on osteoarthritic hyperalgesia. *Man Ther* 2007 May;12(2):109-18. Epub 2006 Jun
17. Conaghan P, D'Agostino MA, Ravaud P, Baron G, Le Bars M, Grassi W, Martin-Mola E, Wakefield R, Brasseur JL, So A, Backhaus M, Malaise M, Burmester G, Schmidely N, Emery P, Dougados M. EULAR report on the use of ultrasonography in painful knee osteoarthritis. Part 2: exploring decision rules for clinical utility. *Ann Rheum Dis* 2005 Dec;64(12):1710-4. Epub 2005 May 5.
18. Robinson VA, Brosseau L, Peterson J, Shea BJ, Tugwell P, Wells G. Therapeutic ultrasound for osteoarthritis of the knee (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*. Issue 2, 2005. Oxford:
19. Deyle GD, Allison SC, Matekel RL, Ryder MG, Stang JM, Gohdes DD, Hutton JP, Henderson NE, Garber MB. Physical therapy treatment effectiveness for osteoarthritis of the knee: a randomized comparison of supervised clinical exercise and manual therapy procedures versus a home exercise program. *Phys Ther* 2005 Dec;85(12):1301-17.
20. Low Level Laser therapy for treating osteoarthritis. Cochrane's Review. Brosseau L. 2004; <http://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15266461>.
21. Low level Laser therapy for treating osteoarthritis. Reason for Withdrawal.2008. <http://mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD002046/frame.html>
22. Brosseau L, Welch V, Wells G. et al. Low level laser therapy for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a metaanalysis. *J Rheumatol* 2000;27:1961-1969.
23. Osiri M, Velch V, Brosseau L, Shea B. et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation for knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD002823.
24. Brosseau L. Efficacy of transcutaneous electrical nerve stimulation for osteoarthritis of the lower extremities: a meta-analysis. *Phys Ther* 2004;9:213-33.
25. DARE. Bjordal JM, Johnson M, Lopes-Martins RA. et al. Short-term efficacy of physical interventions in osteoarthritis knee pain: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. Database of Abstracts of Reviews of Effect (DARE) 2009. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2007;8:51.
26. Vavken P, Arrich F, Schuhfried O, Dorotka R. Effectiveness of pulsed electromagnetic field therapy in the management of osteoarthritis of the knee: a meta-analysis of randomised controlled trials. *J Rehabil Med* 2009;41:406-411.
27. Brosseau L, Yonge KA, Robinson V. et al. Thermotherapy for treatment of osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD004522.
28. Sarzi-Puttini P, Cimmino MA, Scarpa R, Caporali R, Parazzini F, Zaninelli A, Atzeni F, Canesi B. Osteoarthritis: an overview of the disease and its treatment strategies. *Semin Arthritis Rheum* 2005;35 (1suppl):1-10.
29. Jamtvedt G, Thuve KD, Cristie A. et al. Physical Therapy interventions for patients with osteoarthritis of the knee: An Overview of Systematic Reviews. *Phys Ther* 2008;88:123-136.
30. Loyola-Sanches A, Richardson J, Macintyre NJ. Efficacy of ultrasound therapy for the management of knee osteoarthritis. A systematic review with meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage* 2010.
31. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, Abramson S, Altman RD, Arden NK, Bierma-Zeinstra S. et al. OARSI recommendation for the management of hip and knee osteoarthritis :part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18(4):476-99.