

Benign Kistik ve Kaviter Akciğer Lezyonları

Işıl Bilgen, Gülgün Demirpolat, Recep Savaş, Hüdaver Alper

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyodiagnostik AD, İzmir

ÖZET

Akciğerde kavite oluşumuyla seyreden pulmoner veya sistemik özellikteki hastalıklar geniş bir yelpaze oluşturmaktadır. Benign kistik ve kaviter akciğer lezyonları etiyojilerine göre 9 grupta toplanabilir: Gelişimsel, enfeksiyöz, immünolojik, tromboembolik, inhalasyonel, solunum yolu hastalıklarına bağlı, travmatik, ilaçlara bağlı ve idiyopatik. Ayırıcı tanıda kavitenin özellikleri etiyojisi hakkında bazı bilgiler vermektedir. Bilgisayarlı tomografide kavite duvarının ve içeriğinin özellikleri, kavitenin sayısı, lokalizasyonu ve çevre parankimin durumu değerlendirilebilir. Ayırıcı tanıda klinik bulgular yanı sıra BT'nin katkısı da önemlidir.

Anahtar sözcükler: bilgisayarlı tomografi, kavite, akciğer

Toraks Dergisi, 2003;4(1):95-99

ABSTRACT

Cystic and Cavitory Benign Pulmonary Lesions

Pulmonary and systemic diseases, which have clinical evolutions as cavity formation in the lung, make up a wide spectrum. Benign cystic and cavitory pulmonary lesions are categorized in nine etiological subgroups: developmental, infectious, immunologic, thromboembolic, inhalational, traumatic, drug-induced, and idiopathic. The characteristics of the cavity provide information about the etiology. The features of the wall and the content of the cavity, the localization and the number of the lesions, and the surrounding lung parenchyma may be evaluated by computed tomography (CT). In the differential diagnosis, in addition to the clinical findings, the contribution of CT is important.

Key words: computed tomography, cavity, lung

Akciğer parankimi içinde doku nekrozu sonucunda gelişen, 1 mm'den kalın, inflamatuvar ve/veya neoplastik elementlerden oluşan duvarı olan, hava ve/veya sıvı ile dolu boşluklara kavite denir [1, 2]. Daha ince duvarlı boşluklar ise kist olarak adlandırılır.

Akciğer kavitelerinin çoğu doku nekrozu ve nekrotik materyalin bronş sistemine atılmasıyla oluşur. Doku nekrozunun farklı mekanizmaları vardır. Stafilokok pnömonisi gibi infeksiyonlarda bakteriyel toksinler ve lökositlerden açığa çıkan enzimler doğrudan doku ölümüne neden olabilir. Ne-

oplazilerde ise nekroz muhtemelen yetersiz kanlanmaya bağlıdır. Septik embolilerde kavitasyon oluşumunda hem vasküler yetmezlik hem de bakteriyel toksinler etkilidir. Bronkojenik kist veya kist hidatik gibi nekrotik materyal yerine sıvı içeren yapıların rüptürü ya da bül gibi kistik bir boşluğun infekte olmasıyla da kavite oluşabilir. Toksik ilaçlara (bleomisin gibi) bağlı olarak da kavitasyon oluşabilmektedir [1].

Soliter pulmoner nodüllerde, kavitenin morfolojisi ayırıcı tanıya yardımcı olabilir. Akciğer apseleri ve benign lezyonlarda, malign lezyonlara göre daha ince ve düzgün duvarlar görülür [2]. Woodring ve Fried, soliter kavite içeren 126 olguluk serilerinde, duvar kalınlığının 4 mm'nin altında olmasının benignite, 16 mm'nin üstünde olmasının ise malignite lehine olduğunu bildirmişlerdir [3]. Çoklu pulmoner nodüllerde ise kavitasyon sıklıkla görülebilir, ancak ayırıcı

Yazışma adresi: Uz. Dr. Işıl Bilgen
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyodiagnostik AD
Bornova, 35100, İzmir
Tel : (0232) 388 13 90
Faks : (0232) 342 00 01
e-posta: isilbilgen@hotmail.com

tanıda kavitasyonun en önemli değeri aktif hastalığı işaret etmesidir [2].

Benign kaviter nodüller histiositoz X [4, 5], tüberküloz [6], fungal infeksiyonlar [7], sarkoidoz [8], septik emboli [9], pnömoni [10, 11], romatoid akciğer hastalıkları [12, 13], Wegener granülomatozu [12, 13], lenfoid granülomatoz [14], Behçet hastalığı [1] ve nadiren de olsa bronşiyolitisi obliterans organize pnömoni (BOOP) [15] ve amiloidozda da bildirilmiştir. Neoplastik olmayan kaviter akciğer hastalıklarının ayırıcı tanısında kavitenin özellikleri etioloji hakkında bazı bilgiler verir. Herhangi bir kaviter akciğer hastalığı olgusunda dikkat edilmesi gereken radyolojik özellikler şunlardır: kavite duvarının kalınlığı, iç ve dış yüzeyinin düzgün veya düzensiz oluşu, içeriğinin özelliği, lezyonların tek ya da çoklu oluşu, lokalizasyonu, çevredeki parankimin durumu [1, 12, 16, 17]. Bilgisayarlı tomografide (BT) kaviterlerin büyüklüğü, şekli, sayısı ve tam lokalizasyonu gösterilir ve böylece tanısallık doğruluk artar [18].

A. Kavite duvarı:

Kalın duvarlı kaviterler akut akciğer apsesi, primer ve sekonder bazı tümörler, Wegener granülomatozu ve romatoid nodüllerde görülür. Romatoid artritteki intrapulmoner nodüllerin %50'si kavitasyon gösterir ve genellikle düzgün, kalın duvarlıdır [17]. İnce duvarlı lezyonlar pnömatoseller, kistik bronşektazi, kist hidatik, travmatik akciğer kisti, kronik inaktif tüberküloz kaviterleridir. Karsinomlarda kavite iç yüzeyi genellikle nodüler ve düzensizdir. Akut akciğer apsesinde duvar kaba tüylü görünümdeyken, diğerlerinde genellikle düzgündür. Satelit lezyonlar genellikle tüberkülozun bir özelliğidir. Stafilokok ve Gram-negatif mikroorganizmaların neden olduğu pnömonilerde kaviterler içeren alan genellikle alveoler opasiteler içinde olup, kavitasyon nekrozu temsil etmektedir [10, 11].

B. Kavite içeriği:

Olguların çoğunda kavite içeriği sıvıdır ve hiçbir ayırıcı özelliği yoktur. Rüptüre kist hidatikte, kavite içerisinde yüzen membranlar ve kız veziküller "nilüfer belirtisi" olarak adlandırılan tipik görünümü oluşturur. Kavite, kitle içerebilir. İntrakaviter kitleler genellikle fungal miçetomlara aittir. Diğer nedenler arasında komplike kist hidatik, kan pıhtısı (tüberküloz, hematumlu lazerasyon veya infarkta bağlı), apse ve nekrotizan pnömoni (özellikle *klebsiella* veya *aspergillus fumigatus*) ve nekrotik neoplazm sayılabilir [2].

C. Kavitenin lokalizasyonu:

Tüberküloz kaviterleri genellikle üst zonlardadır. Aspirasyon pnömonisinde oluşan kaviterler ve amip apseleri en sık sağ alt zonda görülür. Travmatik akciğer kistleri genellikle

subplevral yerleşimlidir. Akciğer infarktlarında görülen kaviterler genellikle bazallerde, sekestrasyonlar alt lob posterior bazal segmenttedir.

D. Kaviterlerin sayısı:

Anaerobik infeksiyonlar, Wegener granülomatozu, Hodgkin hastalığı ve metastazlarda çoklu kavite görülebilir.

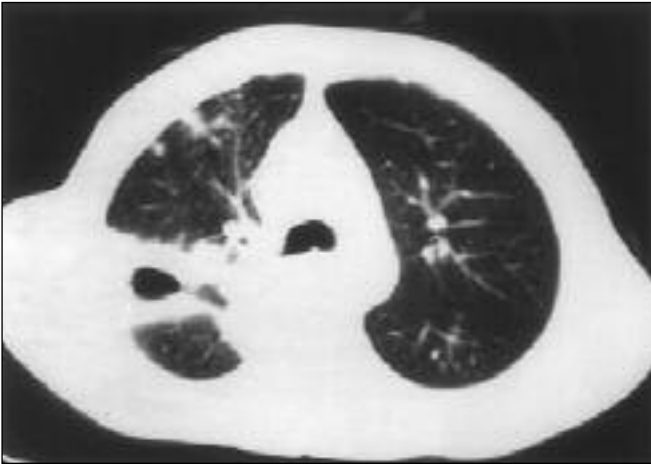
Benign kistik ve kaviter akciğer hastalıklarını etiyojilerine göre dokuz grupta toplayabiliriz: 1. Gelişimsel, 2. İnfeksiyöz, 3. İmmünolojik, 4. Tromboembolik, 5. İnhalasyonel, 6. Solunum yolu hastalıklarına bağlı, 7. Travmatik, 8. İlaçlara bağlı, 9. İdiyopatik.

1. Gelişimsel:

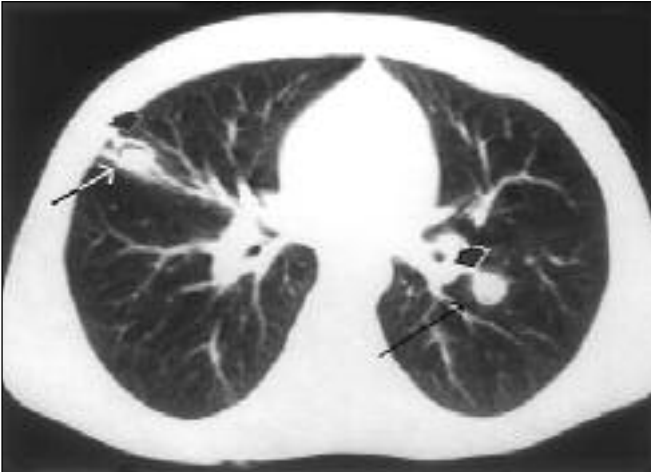
- İntralobar bronkopulmoner sekestrasyon: Olguların %66'sı sol alt lob, %33'ü ise sağ alt lob posterior bazal segmentte yer alır. İlgili lobun visseral plevrasıyla sarılı olup diyaframla devamlılık gösterir. Bronşiyal sistemle ilişkisi olmayan, sistemik arteriyel kanlanmaya sahip fonksiyonsuz akciğer segmentidir. Genellikle multiloküle, çoklu ve hava, mukus veya pü içeren kist şeklinde görülür.
- Bronkojenik kist: Mediastinal veya intrapulmoner yerleşimli, ince duvarlı kistlerdir. Alt lobların medial 1/3'ünde yer alır. %75'i akciğerle iletişim sonucunda hava içerir.
- Doğumsal kistik adenomatoid malformasyon: Disorganize akciğer dokusundan oluşan intralobar bir hamartomdur. Bronşiyal sistemle ilişkilidir ve arteriyel ve venöz kanlanması, sekestrasyondan farklı olarak normaldir. Gestasyonun 4.-10. haftalarında bronkoalveoler diferansiyasyonun durması, alveoler sakkulusların gelişmesi ve bronşiyal yapıların proliferasyonu ile oluşur. Çoklu, değişik boyutlarda, birbirleriyle ilişkili kistler şeklinde veya mikroskopik kistler içeren soliter kitle şeklinde olabilir. Tutulan tarafta akciğer komprese ve hipoplaziktir [19, 20].

2. İnfeksiyöz:

Nekroz, ağır seyirli pnömoninin bir komplikasyonudur. Makroskopik olarak ince duvarlı kaviterler gösteren nekroz alanları içerir [10, 11]. Pnömonide kavitasyon nadirdir ve genellikle stafilokok pnömonilerinde bildirilmektedir [10, 21]. *Staphylococcus aureus* infeksiyonlarında genellikle bilateral, homojen olmayan, subsegmental opaklaşmalar görülür ve düzensiz, kalın duvarlı kaviterler oluşabilir. Bu kaviterlerden farklı olarak, çocuklarda ince duvarlı pnömatoseller oluşabilir. Ampiyemin sık olması ayırıcı tanıda önemlidir. *Klebsiella* ve enterobakter infeksiyonlarında üst loblarda, kalın duvarlı, iç yüzü düzensizlik gösteren, genellikle tek, multiloküle kaviterler görülebilir. Pnömoniden çok maligni-



Resim 1. Tüberküloz tanısıyla izlenen 51 yaşındaki erkek olguda, aksiyel BT kesitinde, sağ akciğer üst lobta pnömonik infiltrasyon ve içinde erime alanı.



Resim 2. Akut lenfositik lösemi tanısıyla izlenen 20 yaşındaki erkek olguda, aksiyel BT kesitinde, kavite içinde mantar topları (oklar).

te, tüberküloz ya da fungal infeksiyonu düşündürür. Ampiyem ya da apse formasyonu yanı sıra, nadiren de olsa akut akciğer kangreni oluşabilir ve kavite içinde büyük, nekrotik akciğer kitlesi şeklinde görülür [17].

Klebsiella pnömonisinde olguların %30-50'sinde erken dönemde görülen ve hızla ilerleyen kavitasyon, klebsiella pnömonisini, kavitasyonun nadir görüldüğü pnömokoksik pnömoniden ayırmaktadır [22]. Septik emboli ve ağır seyirli pnömoni (özellikle çocuklarda) olgularında BT, akciğer apsesi ya da ampiyem gibi potansiyel komplikasyonların saptanması açısından da izlemeye gereklidir [9, 11].

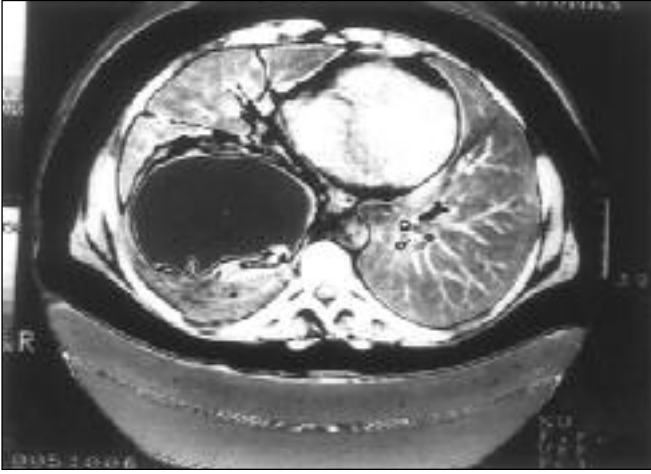
Primer tüberkülozda konsolidasyon, lenfadenopati, plevral efüzyon ve atelektazi görülür, ancak kavitasyon nadirdir. Kavitasyon, reaktivasyon tüberkülozu için ayırt edici bir özellik olup, yüksek olasılıkla aktiviteyi işaret ettiğinden ta-

nısal önemi vardır. Küçük pulmoner odaklar bile kavitasyon oluşturabilir [22]. Reaktivasyon tüberkülozu %85 üst lob apikal ve posterior segmentlerde, %10 alt lob superior segmentte, %5 karma lokalizasyondadır. Lokal eksüdatif şeklinde asiner konsolidasyon, ince duvarlı ve düzgün yüzü kavite görülür. Kavitede hava-sıvı seviyesi görülmesi, süperimpoze bakteriyel veya mantar infeksiyonunu düşündürmelidir. Lokal fibroproduktif şeklinde keskin sınırlı, düzensiz, kitleye benzer fibrotik lezyon ve kalın düzensiz duvarlı kavite görülür. Skatrizasyon, bronşektazi, plevral kalınlaşma olabilir. Çoklu, iyi sınırlı olmayan, asiner opasiteler ve kavite görülmesi tüberküloz için oldukça özgüdür [1, 12, 16, 17] (Resim 1). Ikezoe ve arkadaşları, diyabetik ve bağışıklık yetmezliği bulunanlarda kavitasyon insidansının arttığını bildirmiştir [23].

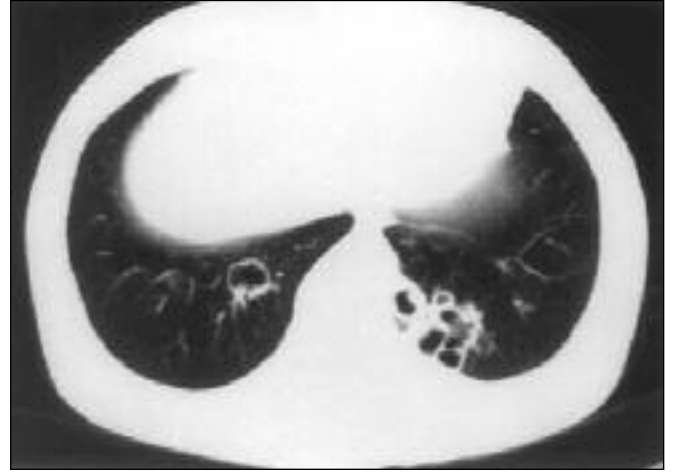
Pseudomonas aeruginosa infeksiyonlarında, genel durumu kötü olan hastalarda, alkolik veya diyabetlilerde genellikle ekstratorasik bir odaktan kaynaklanan bakteriyemi sonucu pnömoni ortaya çıkar. Alt lobları tutma eğiliminde olmakla birlikte, akciğer ödemi taklit eden difüz opasiteler de görülebilir. Ampiyem siktir. Büyük bir kavite oluşabilir ve genellikle kalın duvarlıdır. Kavitenin tedaviye yanıtı yavaş olup, 6-9 ay sebat edebilir. Stafilokoksik pnömonideki benzer çoklu, iyi sınırlı olmayan nodüller oluşabilir. Bu nodüller kaviteleşerek metastaz veya mantar infeksiyonuna benzer görünümlere neden olabilir [17].

Mantar infeksiyonları arasında *histoplasma capsulatum*'da da genellikle üst lobları tutan çoklu kaviteler oluşabilir. Bağışıklık yetmezliği bulunan, özellikle transplantasyon yapılan hastalarda görülebilen nokardiyozda kavitasyon siktir. Pulmoner aspergillozun en sık görülen ve invazif olmayan formunda, mevcut bir kavite içinde kolonizasyon (mantar topu) vardır (Resim 2). En sık görülen ikinci form olan alerjik bronkopulmoner aspergillozda "Y", "V" şeklinde mukus tıkaçları ve lokal eozinofilik pnömoniye bağlı, iyi sınır vermeyen opasiteler görülür. Daha çok bağışıklık yetmezliği olan, lösemili veya lenfomalı hastalarda görülen invazif pulmoner aspergillozda ise tek veya çoklu nodüler opasiteler ve bunların birleşmesi ile konsolidasyon olur. *Aspergillus* damar duvarını invaze eder; opasiteler hemoraji ve ödeme aittir. Bağışıklık yetmezliği bulunan hastalarda alveoler opasiteler içinde yarımay şeklinde hava koleksiyonunun ortaya çıkması, aspergilloza bağlı infarkt ve kavitasyonu düşündürmelidir [7, 17].

Paraziter hastalıklardan amebiyazda, akciğerde nekroz olursa, kalın duvarlı, iç yüzü düzensiz kavite oluşur. Kist hidatikte, kistin bronşiyal sisteme açılmasıyla ince duvarlı kaviteler oluşur. Kollabe membranların oluşturduğu "nilüfer belirtisi" oldukça tipiktir (Resim 3).



Resim 3. 39 yaşındaki kadın olguda, aksiyal planda çift pencere BT kesitinde, sağ akciğerde perfore kist hidatik kavitesi ve tabanında kollabe membranların oluşturduğu nilüfer belirtisi görülüyor.



Resim 4. Wegener granülomatozu tanısıyla izlenen 32 yaşındaki kadın olguda, aksiyal BT kesitinde, her iki akciğer alt lobunda, çok sayıda, keskin sınırlı, ince duvarlı kaviteler.

3. İmmünolojik:

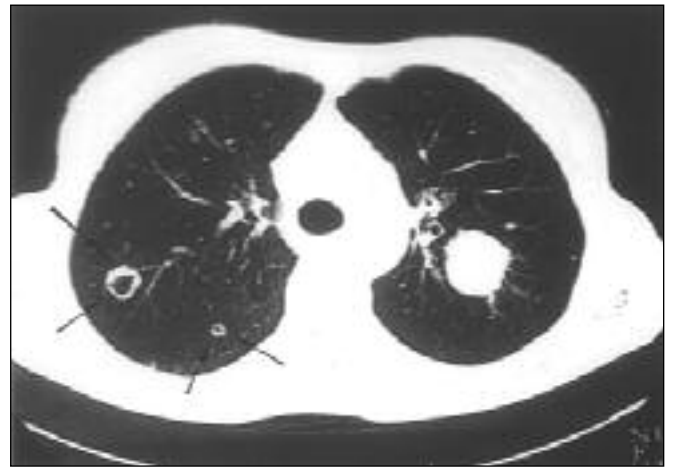
Wegener granülomatozunda kaviter nodüller genellikle bilateral, yaygın, çok sayıda ve keskin sınırlıdır (Resim 4). Kaviterler başlangıçta kalın, düzensiz duvarlıdır. Zamanla duvar inceler ve uygun tedaviyle kaviterler kaybolur [17]. Lenfoid granülomatozda kavitasyon %10-25 sıklıkla bildirilmektedir. Kaviterler genellikle kalın duvarlıdır. İnce duvarlı, kist benzeri lezyonlar da tanımlanmıştır. Kavitasyon kötü prognozun göstergesidir [14]. Romatoid nekrobiyotik nodüller, sıklıkla alt loblarda, periferik subplevral akciğer parankiminde yerleşir (Resim 5). Kaviterler kalın duvarlı ve düzgün iç yüzeye sahipken, artritin remisyonuyla duvar inceliyor kavite zamanla kaybolabilir [17].

4. Tromboembolik:

Aseptik embolilerde de kavitasyon olabilir, fakat kavitasyon görüldüğünde, tromboembolik infarkt üzerine bakteriyel infeksiyonun eklenmiş olabileceği akla gelmelidir [9]. Septik embolilerde çoklu, iyi sınırlı olmayan infiltrasyonlar görülür. Özellikle stafilokok embolilerinde kavitasyon görülebilir. Kaviterler genellikle ince duvarlıdır. İntravenöz ilaç bağımlılarında veya ateşli septisemi olgularında besleyici damarı bulunan, daha çok akciğer bazallerinde yerleşen nodüller görüldüğünde öncelikle septik emboli düşünülmelidir [9, 24] (Resim 6).



Resim 5. Romatoid artrit tanısıyla izlenen 33 yaşındaki kadın olguda, sağ akciğer alt loba periferik subplevral yerleşimli romatoid nekrobiyotik nodül.



Resim 6. Klinik olarak sepsis tablosu olan 45 yaşındaki kadın olguda, sağ akciğerde yer alan ve komşuluğunda besleyici damarı da görülen nodüllerde kavitasyon (oklar).

5. İnhalasyonel:

Silkoz veya kömür işçileri pnömokonyozunda, konglomere lezyonlarda, tüberküloz ya da iskemik nekroza bağlı kavitasyon oluşabilir. Özellikle üst loblarda yerleşen, kalın ve düzensiz duvarlı kaviteler görülür [17]. Silkozda, zemindeki nodüler veya retikülnodüler infiltrasyon ve hiler lenfadenopatiler ayırıcı tanıda yardımcıdır.

6. Solunum yolu hastalıklarına bağlı:

Bleb ve büller, kaviteden farklı olarak çok ince duvarlıdır. Üst loblarda ve özellikle apekte yerleşirler. İnfekte olduklarında sıvı seviyesi görülür. Kistik bronşektazide ise genişlemiş segmental bronşlar kavite görünümü oluşturur. Sıklıkla alt loblarda ve ince duvarlı olup sıvı seviyesi gösterirler.

7. Travmatik:

Pulmoner parankimal lazerasyon sonucu oluşan travmatik akciğer kistleri genellikle periferik subplevral yerleşimlidir. Künt toraks travmasından sonra görülen bu kistler tipik olarak ince duvarlıdır.

8. İlaçlara bağlı:

Pulmoner toksisitesi yüksek bir kemoterapötik ilaç olan bleomisin kullanımında, akciğer bazallerinde lineer opasiteler, difüz konsolidasyon, çoklu nodüller ve kavitasyon görülebilir. Nodüllerin histolojik incelemesinde malignite görülmez. Granülomlara ait olan bu nodülleri metastazdan ayırmak için Galyum sintigrafisi yapılabilir.

9. İdiyopatik:

Sarkoidozda gerçek kavitasyon nadirdir. Sarkoid kavitede duvarlar, nekrotik kazeifiye olmayan granülatöz kitleler ile bunları çevreleyen fibrozis tarafından oluşturulur. Çoğunlukla önceden var olan alveoler, nodüler veya konglomere parankimal lezyonlar içinde oluşur. Kaviteler birden çok olabilir ve genellikle iç duvar düzdür. Kavite içinde miçetoma oluşumu sıktır [25].

Sonuç olarak, akciğerde kavite oluşumuyla seyreden pulmoner veya sistemik hastalıklar geniş bir yelpaze oluşturmaktadır. Ayırıcı tanıda klinik bulguların yanı sıra BT'nin katkısı da önemlidir.

KAYNAKLAR:

1. Bragg DG, Freundlich IM. Cysts and cavities of the lung. In: Freundlich IM, Bragg DG; eds. A Radiologic Approach to Diseases of the Chest. 2nd ed. Baltimore: Williams&Wilkins; 1997:119-125.
2. Armstrong P. Basic patterns in lung disease. In: Armstrong P, Wilson AG, Dee P, Hansell DM; eds. Imaging of Diseases of the Chest. 3rd ed. London: Mosby; 2000: 63-132.
3. Woodring JH, Fried AM. Significance of wall thickness in solitary cavities of the lung : a follow-up study. AJR 1983;140:473-4.
4. Brauner MW, Grenier P, Mouelhi MM, Mompont D, Lenoir S. Pulmonary histiocytosis X: evaluation with high resolution CT. Radiology 1989;172:255-8.
5. Moore AD, Godwin JD, Müller NL, et al. Pulmonary histiocytosis X: comparison of radiographic and CT findings. Radiology 1989;172:249-54.
6. Im JG, Itoh H, Shim YS, et al. Pulmonary tuberculosis: CT findings-early active disease and sequential change with antituberculous therapy. Radiology 1993;186:653-60.
7. Staples CA, Kang EY, Wright JL, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in AIDS: radiographic, CT, and pathologic findings. Radiology 1995;196:409-14.
8. Nishimura K, Itoh H, Kitaichi M, et al. Pulmonary sarcoidosis: correlation of CT and histopathologic findings. Radiology 1993;189:105-9.
9. Kuhlman JE, Fishman EK, Teigen C. Pulmonary septic emboli: diagnosis with CT. Radiology 1990;174:211-3.
10. Donnelly LF, Klosterman LA. Cavitory necrosis complicating pneumonia in children: sequential findings on chest radiography. AJR 1998;171:253-6.
11. Donnelly LF, Klosterman LA. Pneumonia in children: decreased parenchymal contrast enhancement - CT sign of intense illness and impending cavitory necrosis. Radiology 1997;205:817-20.
12. Burgener FA, Korman M. Differential Diagnosis in Computed Tomography. Stuttgart: George Thieme Verlag; 1996.
13. Webb WR, Müller NL, Naidich DP. High resolution CT of the lung. Philadelphia: Lippincott - Raven; 1996.
14. Wechsler RJ, Steiner RM, Israel HL, et al. Chest radiography in lymphomatoid granulomatosis . Comparison with Wegener granulomatosis. AJR 1984;142:79-83
15. Haro M, Vizcaya M, Texido A, et al. Idiopathic bronchiolitis obliterans organising pneumonia with multiple cavitory lung nodules. Eur Respir J 1995;8:1975-7.
16. Freundlich IM. Pulmonary masses, cysts and cavities. A Radiologic Approach. Chicago: Year Book; 1981.
17. Fraser RG, Paré JA, Paré PD, Fraser RS, Genereux GP, eds. Diagnosis of Diseases of the Chest. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders;1989.
18. Gross BH, Glazer GM, Wimbish KJ. CT of solitary cavitory infiltrates. Semin Roentgenol 1984;19:236-42.
19. Kim WS, Lee KS, Kim IO, et al. Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung: CT-pathologic correlation. AJR 1997; 168:47-53.
20. Donnelly LF, Frush DP. Localized radiolucent chest lesions in neonates. Causes and differentiation. AJR 1999;172:1651-8.
21. Kerem E, Bar BZ, Rudenski A, et al. Bacteriemia necrotizing pneumococcal pneumonia in children. Am J Respir Crit Care Med 1994;149:242-4.
22. Hansell DM, Dee P. Infections of the lungs and pleura. In: Armstrong P, Wilson AG, Dee P, Hansell DM; eds. Imaging of Diseases of the Chest. 3rd ed. London: Mosby; 2000: 163-254.
23. Ikezoe J, Takeuchi N, Johkoh T, et al. CT appearance of pulmonary tuberculosis in diabetic and immunocompromised patients: comparison with patients who had no underlying disease. AJR 1992;159:1175-9.
24. Huang RM, Naidich DP, Lubat E, et al. Septic pulmonary emboli : CT-radiologic correlation. AJR 1989;153:41-5.
25. Rockoff SD, Webb WR. Thoracic sarcoidosis. In: Freundlich IM, Bragg DG; eds. A Radiologic Approach to Diseases of the Chest. 2nd ed. Baltimore: Williams&Wilkins; 1997:530.