

# MANAGEMENT DI CALCIATORE PROFESSIONISTA AFFETTO DA GROIN PAIN.

Bisciotti GN., M.Sci, Ph.D<sup>1</sup>; Sabatini R., FT<sup>1</sup>; Lello PP., MD<sup>1</sup>; Giammattei C., MD<sup>2</sup>.

- 1) Centro Studi Kinemove Rehabilitation Centers. Pontremoli, Parma, La Spezia.
- 2) Ospedale Campo di Marte, Reparto di Medicina dello Sport, Az. USL 2. Lucca.

**Study design.** Case report.

**Background.** Con il termine di pubalgia o di groin pain si deve intendere il sintomo, o meglio una coorte di sintomi dovuti a molteplici cause. Una corretta diagnosi si presenta spesso di non facile attuazione soprattutto in ragione della complessità anatomica della regione pubica e del frequente sovrapporsi, nel quadro clinico, di più patologie.

**Descrizione del caso.** E' giunto alla nostra osservazione un calciatore professionista di anni 26, militante in Premier League che accusava, un intenso dolore a livello della zona pubica bilateralmente ma maggiore a destra, che si protraeva da circa 4 mesi. Tale sintomatologia era altamente inficiante dal punto di vista del rendimento atletico

**Outcomes.** Il programma terapeutico intrapreso, basato su somministrazione intramuscolare di bifosfonati, nitroglicerina per via transdermica, EWST e FKT specifica, hanno permesso all'atleta il ritorno in campo dopo 20 giorni dall'inizio del trattamento stesso.

**Discussione.** La pubalgia dell'atleta rappresenta spesso un sfida in campo riabilitativo. Un corretto piano terapeutico non può prescindere da un'altrettanto corretta diagnosi che rappresenta il primo imprescindibile step del percorso. Inoltre, assume una valenza fondamentale la capacità di costruire un programma riabilitativo concepito *ad personam*.

**Parole chiave:** pubalgia, groin pain, bone bruise, tendinopatia inserzionale, osteite pubica.

## INTRODUZIONE

La pubalgia dell'atleta, o athlete groin pain, rappresenta un tema di discussione piuttosto controverso, soprattutto per ciò che riguarda il suo trattamento terapeutico. E' molto importante in quest'ambito sottolineare l'enorme importanza di una corretta e pronta diagnosi. Infatti, solamente dopo aver raggiunto una diagnosi di certezza diviene possibile instradare il paziente verso il tipo di trattamento per lui maggiormente appropriato sia che quest'ultimo debba essere di tipo conservativo, oppure chirurgico. E' di fondamentale importanza sottolineare il concetto che il termine di "pubalgia", o "groin pain", non rappresenta di per sé una diagnosi ma descrive solamente

un sintomo. Le cause di pubalgia possono essere infatti molteplici e spesso coesistere tra loro, dando origine a quadri di difficile e controversa interpretazione. Piuttosto recentemente Omar e coll.<sup>1</sup> hanno classificato le cause di pubalgia in 10 diverse categorie che comprendono ben 37 differenti cause etiologiche. In particolare Omar e coll.<sup>1</sup> classificano la tendinopatia adduttoria e l'osteite pubica nella categoria III in cui sono raggruppate le cosiddette "cause pubico-sinfiseali". Le tendinopatie della muscolatura adduttoria - in particolare del muscolo adduttore lungo<sup>2</sup>, spesso associate ad una tendinopatia inserzionale del muscolo retto addominale a livello della loro inserzione comune sulla sinfisi pubica - debbono la loro insorgenza a microtraumatismi ripetuti tipici di alcuni sport, come appunto il calcio, nel quale si ritrovano moltissimi movimenti di torsione e di impatto a livello sinfisario effettuati con scarso controllo muscolare<sup>3,4,5</sup>. A ciò spesso si associa un osteoartropatia che talvolta può degenerare in una conclamata osteite pubica<sup>1</sup>. L'osteite pubica è generalmente una patologia definibile come "autolimitante" ma che richiede comunque tempi di auto-risoluzione molto lunghi, in media di 12 mesi<sup>6</sup>.

## **DESCRIZIONE DEL CASO**

Giungeva alla nostra osservazione A.K calciatore professionista di anni 26 (altezza 1.27 m, peso 83 kg) militante nel Campionato Inglese di Premier League, lamentando un intenso dolore a livello della zona pubica bilateralmente ma maggiore a destra, che si protraeva da circa 4 mesi. Tale sintomatologia era altamente inficiante dal punto di vista del rendimento atletico. Il paziente è stato sottoposto alla routine normalmente utilizzata nei casi di pubalgia presso i nostri centri che prevede:

- i. Esame clinico complimentato da esame dinamometrico;
- ii. Esame ecotomografico di base complimentato da esame ecotomografico dinamico;
- iii. RX in proiezione AP standard del bacino in ortostasi ed in Flamingo view.
- iv. RM bacino.

### ***Esame ecotomografico***

All'esame ecografico delle regioni inguinali si apprezzava entesopatia del muscolo grande adduttore a destra con lieve disomogeneità tissutale iperecogena in parte fibrosica ed in parte reattiva, senza apprezzabili discontinuità focali. Concomitavano in tale sede alcuni linfonodi reattivi superiori ad 1 cm. Inoltre, nella sede inserzionale si osservava un incremento vascolare tissutale per fenomeni flogistici reattivi. In questo lato si rilevava la presenza di calcificazione capsulo-tendinea di 8 mm in sede peri-acetabolare superiore. Bilateralmente non si osservavano versamenti endo-articolari coxofemorali. Cartilagini conservate. Nucleo calcifico inserzionale peri-pubico inferiore a sinistra. Non ernie inguinali. Varicocele di I° grado a sinistra con minimo reflusso in Valsalva. Morfovolumetricamente regolari prostata e vescicole seminali. La prostata mostrava lieve irregolarità peri-uretrale da esiti flogistici.





*Figura 1 ( riquadri A,B eC): esame ecografico delle regioni inguinali in cui si apprezza entesopatia del muscolo grande adduttore a destra con lieve disomogeneità tissutale iperecogena in parte fibrosica ed in parte reattiva, senza apprezzabili discontinuità focali.*

### ***Esame Rx-grafico***

All'esame Rx-grafico del bacino e delle anche eseguito in ortostasi ed in mono-podalica comparativa (Flamingo view) si osservava una sensibile iper-mobilità pubica con "scalino" alternato di oltre 3 mm del profilo superiore ileo-pubico. L'osso pubico sinistro presentava lieve usura cortico-sub-corticale osteosclerotica con sottile calcificazione entesopatica del retto addominale omologo e nucleo calcifico inferiore da entesopatia cronica. Conferma di calcificazione capsulo-tendinea coxo-femorale destra. Parziale schisi di S1. Modeste note sacro-ileitiche bilaterali.

### ***Esame RM***

L'esame evidenziava una cospicua area edematosa a livello del ventre del muscolo pettineo che si estendeva cranio-caudalmente per circa 4 centimetri e trasversalmente per circa 1.5 centimetri suggestiva per lesione di primo grado. Si evinceva anche un'evidente osteite pubica con aumentato

segnale nelle sequenze STIR e T2 suggestivo per bone marrow edema a livello della branca pubica bilateralmente. Si evidenziava inoltre un secondary cleft sign<sup>1</sup> al di sotto dell'origine del muscolo lungo adduttore e gracile di destra. L'articolazione delle anche appariva ben conservata. Non si notavano altre anomalie nella pelvi.

### ***Esame clinico***

All'esame clinico si evinceva:

Dolore bilaterale alla contrazione isometrica a livello della muscolatura adduttorica ma maggiore a destra, con sintomatologia algica riferita di 3/10 su scala VAS, contestualmente ad una registrazione dinamometrica di 126 N. La differenza dinamometrica rispetto all'arto controlaterale della muscolatura adduttorica era pari al 52% (235.44 N versus 126 N).

Dolore alla palpazione a livello della sinfisi pubica bilateralmente (6/10 su scala VAS)

Dolore alla palpazione a livello dell'inserzione del muscolo lungo adduttore destro (6/10 su scala VAS )

FABER test limitato e test di intrarotazione doloroso (3/10 su scala VAS) a livello dell'articolazione coxo- femorale destra

Negativo il test a livello dell'articolazione sacro-iliaca.

Negativo il test a carico della muscolatura addominale.

Pertanto l'esame clinico supportato dall'esame di imaging permettevano di formulare la diagnosi di:

- Entesopatia della muscolatura adduttorica bilaterale ma maggiore a destra, associata a lesione di I° grado del ventre del muscolo pettineo di destra.
- Osteite pubica bilaterale

---

<sup>1</sup> Il secondary cleft sign, che comunemente appare nella sede ipsilaterale del groin pain, è indicativo di microlesioni all'origine del tendine dell'adduttore lungo e del gracile.



*Figura 2: esame Rx-grafico del bacino e delle anche eseguito in ortostasi ed in mono-podalica comparativa (Flamingo view). E' osservabile una sensibile iper-mobilità pubica con "scalino" alternato di oltre 3 mm del profilo superiore ileo-pubico.*

### **Intervento terapeutico**

L'intervento terapeutico a cui il paziente è stato sottoposto si è articolato attraverso:

Terapia intramuscolare a base di bifosfonati secondo le seguenti modalità:

- i. Prodotto utilizzato: Clody 100 mg
- ii. Posologia: 1 pro/die per 1 settimana, 1 pro/die a giorni alterni per le successive due settimane

Ciclo di Extra Shock Wave Therapy in modalità focale con puntamento ecografico effettuato con le seguenti modalità:

- i. Tipo di generatore: elettromagnetico a bobina cilindrica paraboloidale con controllo ecografico in-line.
- ii. Energia erogata: compresa tra 0,05 – 0,2 mJ/mm<sup>2</sup> in funzione della sintomatologia algica sopportabile dal paziente durante il trattamento..
- iii. Numero di colpi per seduta: 2400.
- iv. Numero di sedute: 3.

Applicazione di cerotto transdermico di nitroglicerina (Deponil 5 mg) con la seguente posologia:

Per i primi 4 giorni:

1/4 di cerotto dalle ore 20.00 alle ore 16.00 del giorno successivo

Dal 4° all'8° giorno

1/2 cerotto dalle ore 20.00 alle ore 16.00 del giorno successivo

Dal 9° giorno:

1 cerotto dalle ore 20.00 alle ore 16.00 del giorno successivo per 3 settimane.

Il paziente è stato avvertito dei possibili effetti collaterali rappresentati da cefalea e rash cutaneo.

Ciclo di FKT specifica basato su:

- i. Rinforzo della muscolatura adduttrice contestuale ad allungamento e detensione di quest'ultima;
- ii. Rinforzo della muscolatura addominale, in particolar modo dei muscoli obliqui, del terzo inferiore del retto addominale e del muscolo trasverso;
- iii. Esercizi di riequilibrio della muscolatura adduttrice ed addominale basati essenzialmente su core stability e gainage,
- iv. Stretch & spray secondo la metodica di Travell e Simmons a livello della capsula anteriore dell'articolazione coxo-femorale, della muscolatura adduttrice dell'anca e di quella flessoria della gamba;

- v. Identificazione del “painful movement” e conseguente modellizzazione ed inserimento del “painful exercise”;
- vi. Inserimento di esercizi sport-specifici sul campo con e senza palla.

## OUTCOME

Il trattamento farmacologico e conservativo posto in essere ha permesso al paziente di affrontare l’ultima parte del trattamento, ossia quella relativa all’inserimento degli esercizi sport-specifici, con e senza palla, effettuati sul campo, dopo 15 giorni e di rientrare in campo per una partita ufficiale dopo 20 giorni dall’inizio del trattamento.

## DISCUSSIONE

In bibliografia sia l’osteite pubica, che la tendinopatia adduttorica annoverano un’alta percentuale di outcome positivi previo trattamento conservativo<sup>6,7,8</sup>, per questo motivo, e confortati anche dalla nostra esperienza personale in materia, si è optato per un trattamento di tipo conservativo.

L’utilizzo dei bifosfonati nell’ambito delle osteiti pubiche si è dimostrato efficace<sup>9</sup> soprattutto per ciò che riguarda il veloce riassorbimento del bone marrow edema<sup>10,11</sup>, permettendo in tal modo un’accelerata risoluzione della sintomatologia algica a livello sinfisario<sup>12</sup>.

La somministrazione topica di gliceril nitrato si esplicherebbe attraverso l’azione dell’ossido nitrico, un metabolita biologicamente attivo denominato anche Endothelial Derived Relaxing Factor (EDRF). L’EDRF possiede forti proprietà vasodilatatorie ed ha dimostrato la sua efficacia nel migliorare i processi di guarigione tendinea<sup>13</sup>. Anche se il suo esatto meccanismo d’azione non è ancora perfettamente conosciuto, si suppone che il miglioramento delle capacità di riparazione tendinea indotta dall’EDRF sia dovuto sia al suo effetto analgesico, che alla sua influenza sul flusso sanguigno globale del tendine<sup>14</sup>. Il farmaco è stato peraltro ben tollerato dal soggetto che non ha lamentato nessun effetto collaterale.

Anche la somministrazione di EWST focali, soprattutto se ecoguidate, trovano un’ottima applicazione nell’ambito delle tendinopatie inserzionali<sup>15,16</sup>.

Al di là dell’indubbia importanza di queste terapie nell’ambito del programma riabilitativo intrapreso dal paziente, vorremmo sottolineare l’altrettanto importante valenza che ha assunto il programma di FKT specifico adottato.

Il protocollo riabilitativo - in questo caso adattato anche in funzione della coesistenza nel quadro clinico sopra descritto di una lesione di I° grado a livello del muscolo pettineo - ha previsto diverse fasi di lavoro e precisamente:

### *Fase I:*

Incentrata sul rinforzo della muscolatura addominale ed adduttorica- contestuale ad esercizi di allungamento attivi e passivi- effettuata tramite contrazioni di tipo isometrico.

### *Fase 2:*

Basata sul rinforzo della muscolatura addominale ed adduttoria- sempre contestuale ad esercizi di allungamento attivi e passivi- effettuata con contrazioni di tipo concentrico.

### *Fase 3*

Caratterizzata dal rinforzo della muscolatura addominale ed adduttoria - sempre contestuale ad esercizi di allungamento attivi e passivi- basata su contrazioni di tipo eccentrico.

Il passaggio da una fase a quella successiva era consentito solamente nel momento in cui gli esercizi della fase in corso venivano effettuati con una sintomatologia algica, riferita dal paziente, minore di 3/10 su scala VAS.

Durante la fase 3 è stato introdotto il lavoro specifico sul “painful exercise” (PE). Per PE si intende l’esercizio “sport specifico” che tipicamente causa l’insorgenza dolorosa. Nel caso specifico il PE era rappresentato (come raffigurato in figura 3) dal calciare di piatto in rotazione esterna. Una volta individuato il gesto specifico responsabile dell’insorgenza algica, il PE veniva costruito sulla base di quest’ultimo ed effettuato con diverse scale di difficoltà ma sempre a velocità controllata (VE). Per VE intendiamo una velocità sub-massimale che permetta al paziente una gestione propriocettiva ottimale del gesto.



*Figura 3: nei diversi riquadri della figura è osservabile l’esecuzione del PE effettuato su differenti piani instabili che comportavano diverse difficoltà esecutive. Il PE simulava il calciare di piatto in rotazione esterna.*

#### *Fase 4*

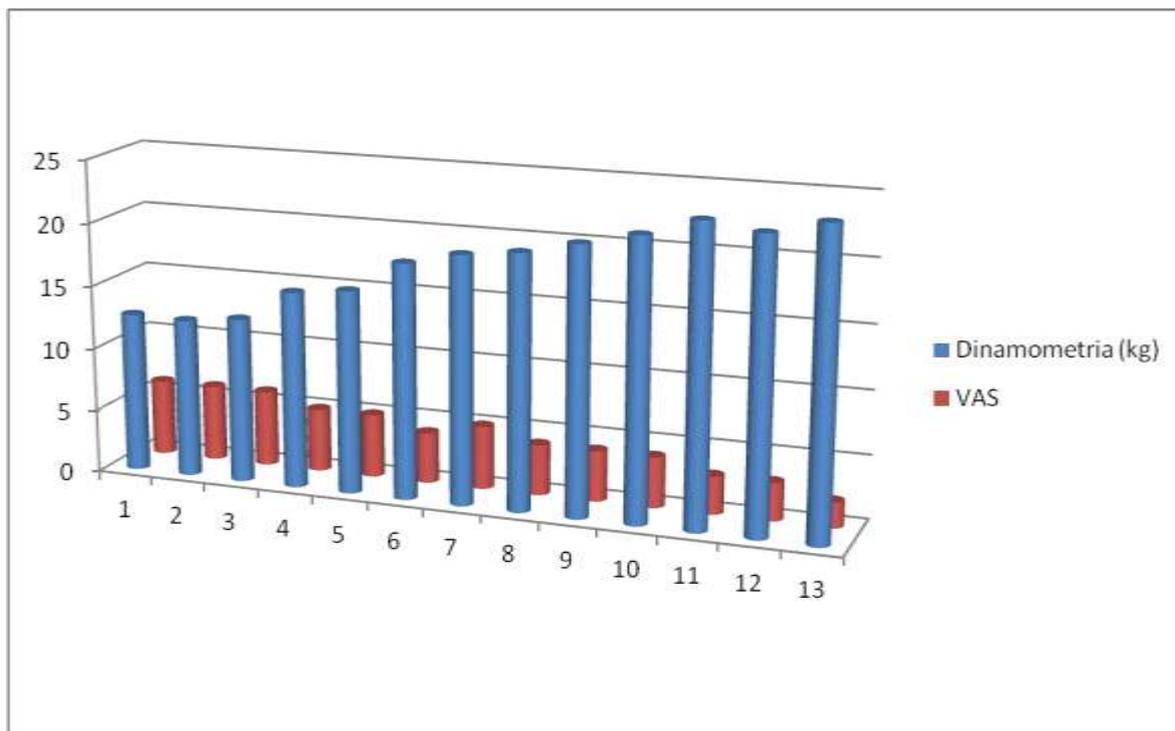
Questa fase è stata caratterizzata dal rinforzo sinergico e contestuale della muscolatura superficiale e profonda del bacino, della muscolatura lombare e della muscolatura adduttorica. La fase 4 si è basata su esercitazioni di Gainage e Core Stability (G-CR). Nei nostri Centri abbiamo da tempo adottato tre diversi livelli di G-CR<sup>17</sup>, dei quali il primo è rivolto ad atleti giovani e/o di basso livello prestativo, il secondo ad atleti di medio livello prestativo ed il terzo ad atleti di alto livello prestativo. Nel caso specifico, vista l'alta qualifica dell'atleta è stato adottato il terzo livello.

#### *Fase 5.*

Questa fase è stata costituita dall'inserimento della corsa. Da tempo abbiamo cercato di adottare un criterio obiettivo per poter decidere l'opportunità o meno di inserire la corsa nell'ambito di un programma di groin pain causato da tendinopatia adduttorica. Tale criterio è basato sul VAS & dynamometric test<sup>16</sup>. Come universalmente conosciuto la Visual Analogic Scale (VAS), nell'ambito della valutazione del dolore, presenta il vantaggio della semplicità, di essere indipendente dal linguaggio e di poter essere facilmente interpretata dalla maggior parte dei pazienti. Inoltre la VAS si mostra sufficientemente sensibile e riproducibile<sup>19, 20, 21</sup>. Per questo motivo nel VAS & dynamometric test (VASDT) abbiamo scelto di monitorizzare l'andamento del dolore attraverso una somministrazione quotidiana, durante tutto l'iter riabilitativo, del test VAS. Il VAS score viene registrato in funzione di una contrazione massimale isometrica della muscolatura adduttorica, che è registrata e quantificata mediante un dinamometro a strain gauge appositamente concepito (figura 3). La registrazione della contrazione isometrica è effettuata in modalità monolaterale, nel caso di coinvolgimento patologico di un singolo arto ed in modalità bilaterale e monolaterale nel caso di tendinopatia adduttorica bilaterale. Con i dati desunti giornalmente si viene quindi a creare un grafico che mostra il contestuale andamento della sintomatologia algica in funzione della forza isometrica degli adduttori come mostrato nel grafico 1.



*Figura 4: il dispositivo utilizzato durante il VASDT che permette di registrare la forza isometrica degli adduttori. E' interessante notare che tramite lo stesso dispositivo è anche possibile registrare la contrazione della muscolatura adduttoria in modalità concentrica ed eccentrica*



*Grafico 1: andamento simultaneo della sintomatologia algica e della forza isometrica degli adduttori registrato attraverso VASDT. Il buon andamento del piano riabilitativo è evidenziato dalla costante diminuzione del VAS score e dal regolare aumento del valore di forza isometrica.*

I criteri di giudizio da adottarsi del VASD sono i seguenti:

Nel caso di tendinopatia monolaterale:

- i. Il ritorno alla corsa è consentito nel caso in cui il valore dinamometrico sia stato in costante aumento durante l'iter riabilitativo ed abbia raggiunto almeno il 90% del valore dell'arto controlaterale;
- ii. Il VAS score sia stato in costante diminuzione nel corso di tutto il periodo di riabilitazione e non sia superiore a 3.

Nel caso di tendinopatia bilaterale

- i. Il ritorno alla corsa è consentito nel caso in cui il valore dinamometrico sia stato in costante aumento durante l'iter riabilitativo e la differenza tra i due arti sia inferiore al 15%;
- ii. Il VAS score sia stato in costante diminuzione nel corso di tutto il periodo di riabilitazione e non sia superiore a 3.

*Fase 6*

L'ultima fase è stata caratterizzata dall'inserimento degli esercizi "sport specifici" effettuati con e senza palla. Nel caso specifico la fase 6 è stata ritenuta ultimata soddisfacentemente nel momento in cui l'atleta è stato in grado di effettuare, senza lamentare sintomatologia algica, la seguente serie di esercitazioni:

- i. Sprint massimale sulla distanza di 30 mt;
- ii. Slalom a velocità massimale con e senza palla;
- iii. Cambio di direzione a 45- 90 e 180° con e senza palla;
- iv. Lancio lungo con palla.

Alla fine di questa fase il paziente è stato dimesso e nel contempo invitato ad effettuare un programma di mantenimento specifico utilizzato di routine nei nostri Centri (Groin Pain Safeguard Recurrence Program) per tutto il restante periodo della stagione sportiva in corso. Un costante contatto con il paziente ci ha permesso di verificare il fatto che non abbia più, ad oggi, lamentato recidive.

## CONCLUSIONI

L'osteite pubica e la tendinopatia adduttorica costituiscono una ricorrente causa di groin pain che richiede l'applicazione di un accurato piano di lavoro riabilitativo. In tal senso appare fondamentale sia l'aspetto farmacologico, che quello strumentale e fisiochinesiterapico. Soprattutto per ciò che riguarda il giusto approccio FKT da adottare ci preme sottolineare l'importanza della costruzione *ad personam* del piano di lavoro che tenga conto sia delle specificità individuali, che di quelle inerenti la disciplina sportiva praticata dal paziente.

## BIBLIOGRAFIA

1. Omar IM., Zoga AC., MD., Kavanagh EC., Koulouris G., Bergin D., Gopez AG., Morrison WB., Meyers, WC. Athletic Pubalgia and "Sports Hernia": Optimal MR Imaging Technique and Findings. *RadioGraphics*. 2008; 28:1415-1438.
2. Akermark C., Johansson C. Tenotomy of the adductor longus tendon in the treatment of chronic groin pain in athletes. *Am J Sports Med*. 1992; 20:640-643.
3. Gibbon WW. Groin pain in professional soccer players: a comparison of England and the rest of Western Europe. *Br J Sports Med*. 1999; 33:435.
4. Braun P., Jensen S. Hip pain - a focus on the sporting population. *Aust Fam Phys*, 2007; 36(6):406-8, 410-3.
5. Paajanen H., Ristolainen L., Turunen H., Kujala UM. Prevalence and etiological factors of sport-related groin injuries in top-level soccer compared to non-contact sports. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2011; 131(2):261-6.
6. Anderson K, Strickland SM, Warren R. Hip and groin injuries in athletes. *Am J Sports Med*, 2001; 29:521-533.
7. Van Der Donckt K., Steenbrugge F., Van Den Abbeele K., Verdonk R., Verhelst M. Bassini's hernia repair and adductor longus tenotomy in the treatment of chronic groin pain in athletes. *Acta Orthop Belg*. 2003; 69(1): 35-41.

8. Atkinson HD., Johal P., Falworth MS., Ranawat VS., Dala-Ali B., Martin DK. Adductor tenotomy: its role in the management of sports-related chronic groin pain. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2010; 130(8): 965-70.
9. Maksymowych WP, Aaron SL, Russell AS. Treatment of refractory symphysis pubis with intravenous pamidronate. *J Rheumatol.* 2001 Dec;28(12):2754-7.
10. Kraenzlin ME, Graf C, Meier C, Kraenzlin C, Friedrich NF. Possible beneficial effect of bisphosphonates in osteonecrosis of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2010 Dec;18(12):1638-44.
11. McQueen F, Lloyd R, Doyle A, Robinson E, Lobo M, Exeter M, Taylor WJ, Jones P, Reid IR, Dalbeth N. Zoledronic acid does not reduce MRI erosive progression in PsA but may suppress bone oedema: the Zoledronic Acid in Psoriatic Arthritis (ZAPA) Study. *Ann Rheum Dis.* 2011 Jun;70(6):1091-4.
12. Bisciotti G. N., Eirale C., Lello P. P. La terapia con campi magnetici ad alta intensità nel bone bruising e nella bone marrow edema syndrome *Minerva Ortopedica e Traumatologica* 2010 Dicembre;61(6):517-25.
13. Paoloni JA., Appleyard RC., Murrell GA. Topical glyceryl trinitrate treatment of chronic non-insertional Achilles tendinopathy. A randomized double-blind placebo controlled clinical trial. *J Bone Joint Surg (Am).* 2004; 86(5): 916-922.
14. Paoloni JA. Current strategy in the treatment of Achilles tendinopathy. In: Achilles Tendon. Andrej Čretnik (Ed). InTeck Editions. Rijeca, 2012.
15. Seil R, Wilmes P, Nührenbörger C. Extracorporeal shock wave therapy for tendinopathies. *Expert Rev Med Devices.* 2006 Jul;3(4):463-70.
16. Sems A, Dimeff R, Iannotti JP. Extracorporeal shock wave therapy in the treatment of chronic tendinopathies. *J Am Acad Orthop Surg.* 2006 Apr;14(4):195-204.
17. Bisciotti GN. La Pubalgia. Inquadramento clinic e strategie terapeutiche. Calzetti e Mariucci (Ed). Perugia, 2010.
18. Bisciotti GN. La tendinopatia degli adduttori nel calciatore. Quando il ritorno alla corsa. *Strength & Conditioning.* In corso di stampa.
19. Bijur PE, Silver W, Gallagher EJ. Reliability of the visual analog scale for measurement of acute pain. *Acad Emerg Med.* 2001 Dec;8(12):1153-7.
20. Reips UD. Web-based methods. In M. Eid & E. Diener (Eds.), *Handbook of multimethod measurement in psychology* (pp. 73-85). Washington, DC: American Psychological Association. Whashington, 2006.
21. Reips UD., Funke F. Interval level measurement with visual analogue scales in Internet-based research: VAS Generator. *Behav Res Methods.* 2008 Aug;40(3):699-704.

