

# NT-proBNP ger träffsäker diagnos i akutskede

Hjärtsvikt och akut koronart syndrom kan identifieras mycket tidigt



**JAANA JAVADZADEH**, specialisläkare  
**ANNA-CLARA COLLÉN**, ST-läkare  
**KARIN MANHEM**, överläkare, docent

**KARL SWEDBERG**, professor, överläkare  
 karl.swedberg@gu.se; samtliga  
 medicin, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra, Göteborg

Mer än hälften av de patienter som söker på en medicinsk akutmottagning har symtom med andfäddhet eller bröstsmärta, och de flesta av dessa patienter blir inlagda på sjukhus. I det akuta omhändertagandet ingår som regel en anamnes, klinisk undersökning, EKG, laboratorieprov och eventuell hjärt-lung-röntgen. Snabbare och säkrare diagnostik av dessa patienter skulle kunna öka effektiviteten i omhändertagandet.

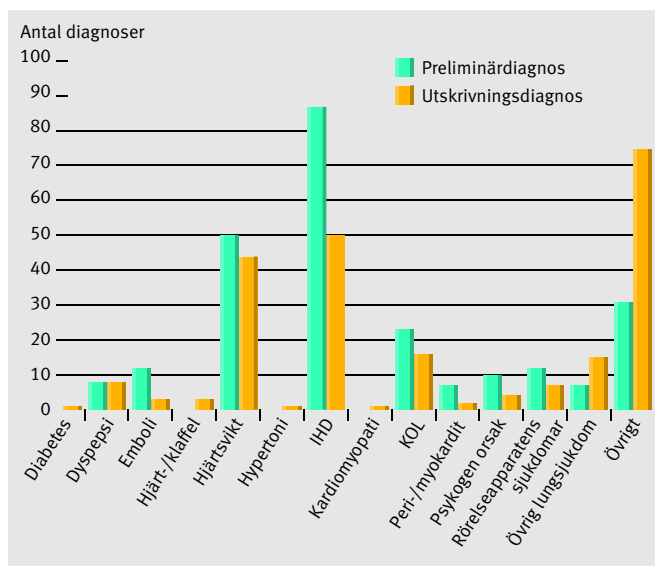
Natriuretiska peptider frisätts från myokard som svar på ökad väggton. I dag används i kliniken BNP (brain natriuretic peptide) eller NT-proBNP, som är N-terminalen av BNPs förstadium proBNP. Förhöjda peptidnivåer har visats uppträda vid nedsatt myokardfunktion, såväl systolisk som diastolisk, och reflekterar förhöjda fyllnadstryck [1]. Sensitiviteten för nedsatt myokardfunktion är hög, men specificiteten är låg. Bestämning av BNP/NT-proBNP har därför använts framför allt för att utesluta hjärtsvikt, där det negativt prediktiva värdet är högt [2-4].

Vi har tidigare genomfört en studie på patienter inlagda på medicinsk klinik där vi analyserat BNP-prov taget inom 4 timmar efter ankomst till medicinsk akutvårdsavdelning. Vi fann då att det additiva värdet av BNP för diagnostik av hjärtsvikt var begränsat, eftersom mycket diagnostik redan var initierad [5]. Det fanns därför anledning att undersöka om en bestämning av natriuretiska peptider tidigare i vårdkedjan, dvs snarast efter ankomsten till sjukhus, kunde förbättra diagnostiken.

Den aktuella studien avsåg att belysa om tidig analys av NT-proBNP hos patienter som söker med andfäddhet och/eller bröstsmärta på medicinsk akutmottagning kan förbättra diagnos av bakomliggande sjukdom. Vi ville också studera om NT-proBNP taget akut är av prognostisk betydelse vad gäller överlevnad och sjukhusinläggning under 6 månader.

## MATERIAL OCH METOD

Konsekutiva patienter som sökte på akutmottagningen vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra i Göteborg och lades in på grund av huvudsymtom dyspné och/eller bröstsmärta inkluderades. Ett formulär med uppgifter om patientens symtom fylldes i av undersökande läkare. Denna skulle också ange



**Figur 1.** Preliminär diagnos på akutmottagningen och utskrivningsdiagnos: alla patienter med bröstsmärta och/eller andnöd. (KOL = kroniskt obstruktiv lungsjukdom, IHD = ischemisk hjärtsjukdom.)

den preliminära diagnosen på basis av sjukhistoria och tillgängliga provsvar, förutom NT-proBNP som inte fanns tillgängligt under vårdtillfället. Alla andra prov som bedömdes nödvändiga enligt föreliggande rutin användes vid diagnostiken, exempelvis EKG och TnT (troponin T). I samband med den första provtagningen togs ett blodprov för analys av NT-proBNP (ELECYS, Roche Diagnostics). Referensvärde under 65 år: <334 ng/l för kvinnor och <227ng/l för män.

Beroende på de symtom som föranledde besöket indelades patienterna i två grupper: en med bröstsmärta och en med dyspné som huvudsymtom. Slutlig diagnos inhämtades retrospektivt från journal. Hjärtsviktsdiagnos i slutna vård har nyligen validerats [6]. Efter 6 månader gjordes en uppföljning avseende huruvida patienten avlidit eller återinlagts.

## Statistik

Grupperna jämfördes med Mann-Whitneys U-test och Spearman's rangkorrelationstest (ålder/vårdtid vs NT-proBNP).

## RESULTAT

Av de 277 konsekutiva patienterna uteslöts 77 på grund av ofullständiga uppgifter i formulären. Resterande 200 patienter fördelade sig på 100 med bröstsmärta (grupp A) och 100 med dyspné (grupp B). I B-gruppen hade 38 patienter även bröstsmärta. Åldern var 19-94 år, median 72 år; 53 procent var kvinnor. Patienterna i dyspnégruppen var mellan 19 och 93 år, med något högre medianålder på 75 år. Av Figur 1 framgår preliminär diagnos på akutmottagningen respektive utskrivningsdiagnos.

Av samtliga patienter hade 44 procent ischemisk hjärtsjukdom (IHD) som preliminär diagnos. Totalt 25 procent fick IHD

## SAMMANFATTAT

**Akut analys** av NT-proBNP förefaller vara ett enkelt prov som kan användas för mycket tidig diagnostik av hjärtsvikt och för riskstratifiering av patienter som söker för bröst-

smärta och/eller dyspné på medicinsk akutmottagning. **Denna bedömning** kan i vissa fall göras utan kännedom om annat än symtomen och svaret på blodprovet.

**TABELL I.** Koncentration av NT-proBNP i första blodprov på akutintaget jämförd med preliminär diagnos respektive slutdiagnos, fördelat på studiens olika grupper. (IHD = ischemisk hjärtsjukdom.)

	Grupp A (bröstmärta), n=100			Grupp B (andfåddhet), n=100			Grupp A + B, n=200		
	Antal	NT-proBNP Mediannivå	Min-/max-nivå	Antal	NT-proBNP Mediannivå	Min-/max-nivå	Antal	NT-proBNP Mediannivå	Min-/max-nivå
<b>Kardiovaskulär diagnos</b>									
<i>Preliminär diagnos/ slutdiagnos</i>									
Nej/nej	24	74	6/3 520	20	128	7/14 500	55	112	6/14 500
Nej/ja	3	396	106/10 400	6	4 330	458/8 040 <sup>1</sup>	9	1 780	106/10 400 <sup>1</sup>
Ja/nej	37	138	6/32 700	29	438	4/5 480	66	187	4/32 700
Ja/ja	36	422	58/8 960 <sup>1</sup>	45	4 680	51/35 000 <sup>1</sup>	81	1 830	51/35 000
<b>IHD-diagnos</b>									
<i>Preliminär diagnos/ slutdiagnos</i>									
Nej/nej	31	58	6/10 400	71	1 450	7/35 000	102	628	6/35 000
Nej/ja	2	–	106/396	7	6 880	605/21 400 <sup>1</sup>	9	5 260	106/21 400 <sup>1</sup>
Ja/nej	32	174	6/32 700	16	418	4/18 400	48	198	4/32 700
Ja/ja	35	435	58/8 960 <sup>1</sup>	6	4 272	162/33 000	41	465	58/33 000 <sup>1</sup>
<b>Hjärtsviktsdiagnos</b>									
<i>Preliminär diagnos/ slutdiagnos</i>									
Nej/nej	95	162	6/32 700	45	170	4/14 500	140	166	4/32 700
Nej/ja	5	3 620	666/8 960 <sup>1</sup>	5	7 650	458/8 040 <sup>1</sup>	10	5 635	458/8 960 <sup>1</sup>
Ja/nej	0			15	3 180	162/19 000	16	3 285	162/19 900
Ja/ja	0			35	5 600	479/35 000	34	5 880	479/35 000 <sup>1</sup>

<sup>1</sup> P<0,05 vid jämförelse med raden ovanför (= nej i slutlig diagnos).

som slutdiagnos; av dessa hade 82 procent (41 av 50) misstänkt IHD också som preliminär diagnos. Preliminär diagnos hjärtsvikt ställdes hos 50 patienter (25 procent). Av dessa erhöjll 68 procent även slutdiagnosen hjärtsvikt, vilken sammanlagt ställdes hos 44 patienter (22 procent av samtliga patienter och 39 procent av dem som angav dyspné). I gruppen patienter med bröstsmärta misstänktes hjärtsvikt preliminärt inte hos någon patient, men 5 patienter fick denna slutdiagnos.

Av de 67 patienter som misstänktes ha IHD i gruppen med bröstsmärta fick 35 (52 procent) också denna slutdiagnos. I gruppen med dyspné fick 13 patienter slutdiagnosen IHD, och av dessa hade 6 patienter också IHD som preliminärdiagnos.

Slutdiagnosen »övrigt« fick 41 procent av patienterna i bröstsmärtegruppen och 32 procent av patienterna i dyspnégruppen. Av dessa sammanlagt 75 patienter hade 17 patienter kraftigt förhöjd NT-proBNP-koncentration, >800 ng/l. Vid eftergranskning av journalerna hos dessa 17 patienter fann vi följande slutdiagnoser:

- Förmaksflimmer/-fladder, 13 patienter
- Sinustakykardi, 1 patient
- Pankreatit (NT-proBNP 3 520 ng/l), 1 patient
- Bröstsmärta UNS (NT-proBNP 2 630 respektive 32 700 ng/l), 2 patienter

Extrakardiell orsak förelåg således hos 3 patienter (18 procent) av dem med kraftigt förhöjd NT-proBNP-koncentration.

Patienten med NT-proBNP 32 700 ng/l vårdades med dia-

gnosen bröstsmärta UNS; patienten hade dock tät aortastenosis, hjärtsvikt och ischemisk hjärtsjukdom sedan tidigare och var en av de patienter som avled inom 6 månader.

I tabell I finns olika preliminära diagnoser och utskrivningsdiagnoser för kardiovaskulär diagnos, IHD och hjärtsvikt. De preliminära diagnoserna var ofta IHD och hjärtsvikt. Slutdiagnosen ändrades ofta för de dyspnépatienter som akut fick IHD-diagnos.

Vid hjärtsvikt förelåg signifikant högre medianvärden av NT-proBNP. Samtliga patienter med slutdiagnos hjärtsvikt hade NT-proBNP >400 ng/l, och 95 procent hade >600 ng/l.

I bröstsmärtegruppen (Tabell II) hade kvinnor något högre medianvärde än män (262 mot 108 ng/l; P=0,03). I dyspnégruppen förelåg ingen signifikant skillnad mellan män och kvinnor. Det var en signifikant korrelation mellan NT-proBNP och ålder (r=0,64; P<0,001).

**Av samtliga 200 patienter** återinlades 65 (33 procent) inom 6 månader. Dessa patienter (Tabell III) hade ett NT-proBNP-värde på 1 340 ng/l jämfört med 208 ng/l hos de som inte återinlades inom 6 månader (P<0,001). De 19 patienter (9,5 procent) som avled hade en mediankoncentration på 6 160 ng/l jämfört med 399 ng/l hos de överlevande patienterna.

Återinläggning eller död inträffade hos sammanlagt 77 patienter (34 procent). Dessa patienter hade signifikant högre medianvärde av NT-proBNP, 15 000 ng/l, än patienter utan dessa

**TABELL II.** Samband mellan blodkoncentration av NT-proBNP i första blodprovet på akutintaget och ålder/vårdtid.

	Grupp A (bröstmärta), n=100		Grupp B (andfåddhet), n=100		Grupp A + B, n=200	
NT-proBNP vs ålder	r=0,72	P<0,001	r=0,47	P<0,001	r=0,64	P<0,001
NT-proBNP vs vårdtid	r=0,35	P<0,001	r=0,56	P<0,001	r=0,53	P<0,001

händelser, där medianvärdet av NT-proBNP var 203 ng/l (P<0,001).

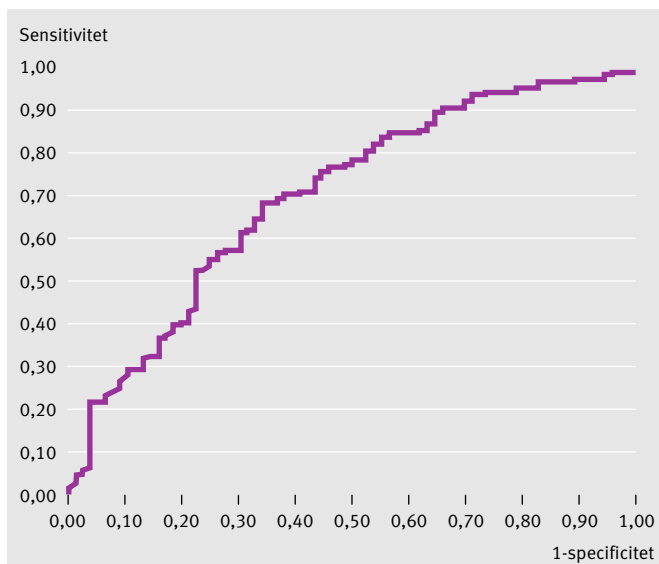
Sensitivitet, specificitet, negativt och positivt prediktivt värde räknades för samtliga patienter med avseende på mortalitet och återinläggning inom 6 månader (Tabell IV). Vi fann att vid lägre NT-proBNP ökade sensitivitet och negativt prediktivt värde och vid högre NT-proBNP ökade specificitet och positivt prediktivt värde. I Figur 2 är detta presenterat i en sk ROC-kurva (ROC = receiver-operating characteristic). Den optimala koncentrationen av NT-proBNP är 593 ng/l, vilket ger 68 procents sensitivitet och 68 procents specificitet.

## DISKUSSION

Bloodkoncentrationen av NT-proBNP hos patienter som sökte på grund av dyspné och/eller bröstsmärta visade vid första blodprovet att

- hög koncentration av NT-proBNP var starkt relaterad till mortalitet och återinläggning inom 6 månader
- NT-proBNP <100 ng/l innebar extremt låg sannolikhet för död eller mortalitet inom 6 månader efter provtagningen med negativt prediktivt värde på 98 procent
- NT-proBNP >5 000 ng/l innebar hög sannolikhet för död eller återinläggning inom 6 månader med positivt prediktivt värde på 72 procent
- hög koncentration av NT-proBNP var starkt relaterad till kardiovaskulär diagnos; bland patienter med slutdiagnos »övrigt« och högt NT-proBNP (>800 ng/l) hade 82 procent egentligen en kardiell genes med antingen förmaksflimmer/-fladder eller tät aortastenosis när provet togs.

Tidigare studier har visat att hög bloodkoncentration av NT-proBNP/BNP innebär hög risk för mortalitet och morbiditet [7] och akut hjärtsvikt [2, 3, 8] samt ökad risk för akut koronart syndrom [9-11]. Flera studier har tidigare påvisat ett starkt



**Figur 2.** ROC-kurva (receiver-operating characteristic). Optimal bloodkoncentration av NT-proBNP för sensitivitet/specificitet att upptäcka patienter med utfallshändelsen död eller återinläggning inom 6 månader var 593 ng/l.

samband mellan BNP/NT-proBNP och akut hjärtsvikt [2, 3, 8], vilket ger stöd för användning av analysen vid diagnostik av detta tillstånd.

Våra fynd överensstämmer också med tidigare studier som visat att BNP och NT-proBNP predikerar mortalitet och morbiditet [6, 9-12] hos patienter med såväl akut kranskärslssjukdom som hjärtsvikt.

Gardner och medarbetare [7] studerade 142 patienter med

**TABELL III.** Bloodkoncentration av NT-proBNP i första blodprov på akutintaget hos patienter i förhållande till kön samt återinläggning eller död inom 6 månader. P-värden vid jämförelse med raden ovanför.

	Grupp A (bröstsmärta), n = 100					Grupp B (andfåddhet), n = 100					Grupp A + B, n = 200				
	Antal	NT-proBNP			P-värde	Antal	NT-proBNP			P-värde	Antal	NT-proBNP			P-värde
		nivå	Min-nivå	Max-nivå			nivå	Min-nivå	Max-nivå			nivå	Min-nivå	Max-nivå	
Kvinnor	49	262	15	32 700		57	1 240	12	35 000		53	473	12	35 000	
Män	51	108	6	10 400	0,03	43	1 730	4	26 100	NS	47	456	4	26 100	NS
Återinlagd	29	600	6	8 540		36	3 145	12	35 000		65	1 340	6	35 000	
Ej återinlagd	69	132	6	32 700	0,005	60	737	4	21 400	0,005	129	208	4	32 700	<0,001
Avliden	7	8 540	9	32 700		12	5 020	261	33 000		19	6 160	74	33 000	
Lever	93	169	6	7 560	0,01	88	1 275	4	35 000	0,04	181	399	4	35 000	<0,001
Avliden/ återinlagd	34	647	6	32 700		43	3 820	12	35 000		77	15 000	6	35 000	
Ej avliden/ återinlagd	66	138	6	3 620	0,002	57	702	4	21 400	<0,001	123	203	4	21 400	<0,001

**TABELL IV.** Sensitivitet, specificitet, negativt och positivt prediktivt värde av olika bloodkoncentrationer under vissa nivåer av NT-proBNP för utfallshändelserna död eller återinläggning inom 6 månader.

	NT-proBNP, ng/l				
	100	400	800	2 000	5 000
Specificitet, procent	94	70	57	47	31
Sensitivitet, procent	28	59	70	81	93
Negativt prediktivt värde, procent	98	76	72	71	68
Positivt prediktivt värde, procent	11	52	56	66	72

svår hjärtsvikt och fann att en enda mätning av NT-proBNP var bättre prognostisk markör än LVEF (vänsterkammarejektionsfraktion),  $VO_2$  (max syreupptag) eller HFSS (Heart Failure Survival Score).

Harrison och medarbetare [12] följde 325 patienter under 6 månader efter besök på akutmottagningen på grund av dyspné och fann att stigande BNP-nivåer var associerade med progressiv försämring. BNP-koncentration  $>480$  pg/ml innebar en 51-procentig risk att få en kardiovaskulär händelse inom 6 månader.

de Lemos och medarbetare [10] publicerade den första studien av patienter med instabil kranskärslsjukdom; en kohortstudie som inkluderade 2 525 patienter med akut koronart syndrom, av vilka 1 698 hade instabil kranskärslsjukdom. De fann att 10-månadersmortaliteten ökade med stigande nivåer av BNP.

Galvani och medarbetare [9] studerade 30-dagarsmortaliteten hos 1 756 patienter med akut koronart syndrom och EKG-förändringar, och de fann att NT-proBNP var associerat till dödlighet och en oberoende riskfaktor för allvarlig hjärtsvikt.

I en sammanvägd analys från fyra studier av Januzzi och medarbetare [13] presenterades 1 256 patienter med misstänkt akut hjärtsvikt. Man föreslår här åldersrelaterade brytpunkter för NT-proBNP med 450, 900 och 1 800 ng/l för åldrarna  $<50$ , 50–75 och  $>75$  år. Detta gav 90 procents sensitivitet och 84 procents specificitet för akut hjärtsvikt. En icke-åldersrelaterad brytpunkt på 300 pg/ml gav ett negativt prediktivt värde för akut hjärtsvikt på 98 procent. NT-proBNP  $>5$  180 pg/ml hos patienter med akut hjärtsvikt var en stark riskfaktor för mortalitet inom 76 dagar. Skillnaden i NT-proBNP-koncentration för kvinnor och män vid akut hjärtsvikt var inte signifikant.

Njurfunktion liksom anemi har betydelse för koncentrationen av NT-proBNP [14], eftersom peptiden utsöndras via njurarna. Värden måste därför relateras till om nedsatt njurfunktion föreligger, vilket ofta är fallet hos äldre patienter med hjärtsvikt. Beroende på vår initiala frågeställning har vi inte studerat betydelsen av vare sig njurfunktion eller anemi i vårt material.

Sambandet mellan arytmier och NT-proBNP är mindre studerat, men man har sett att förhöjd blodkoncentration är relaterad till takarytmi. Engelmänn och medarbetare [15] visade t ex att fysisk ansträngning och förmaksflimmer leder till ökning av peptidnivåerna i blodet. En annan analys gjordes av Knudsen och medarbetare [16] innefattande 1 431 patienter från »Breathing Not Properly«-studien; samtliga hade akut dyspné, och 292 patienter hade även paroxysmalt/permanent förmaksflimmer. I BNP-prov som togs vid ankomsten fann man att hos patienter utan hjärtsvikt (men inte hos dem med hjärtsvikt) var förmaksflimmer förenat med signifikant högre BNP-nivåer.

Vi kan konstatera att arytmier borde ha inkluderats i gruppen kardiovaskulära diagnoser, eftersom vi fann att högt NT-proBNP i gruppen »övrigt« i majoriteten av fallen sannolikt berodde på en bakomliggande arytm. Hela materialet har dock inte granskats med tanke på om där förelåg arytmier eller inte. Det är därför möjligt att det döljer sig fler arytmier bland patienter med lågt NT-proBNP.

## Klinisk betydelse

**Vid mycket högt NT-proBNP ( $>5$  000 ng/l) ter sig intensifiering av diagnostik och handläggning/behandling motiverad mot bakgrund av den stora risk som föreligger för död eller återinläggning på sjukhus inom de närmaste 6 månaderna.**

Vi vet fortfarande inte säkert om ändrad handläggning av dessa patienter, med vägledning av provsvaret, faktiskt leder

till minskad mortalitet/morbiditet eller ökat välbefinnande. Detta behöver kartläggas med nya studier.

**Ett lågt NT-proBNP ( $<100$  ng/l) hos patient som saknar objektiva tecken på ischemisk hjärtsjukdom kan underlätta bedömningen och handläggningen av dessa patienter på akutmottagningen, som tillägg till redan befintliga metoder.**

Arytmi kan orsaka kraftigt förhöjd NT-proBNP-nivå även utan samtidig annan hjärtsjukdom och innebär då kraftigt ökad risk för mortalitet/morbiditet. Några slutsatser kring hur detta ska tolkas kan dock inte dras av vår studie.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

**Kommentera denna artikel på [www.lakartidningen.se](http://www.lakartidningen.se)**

## REFERENSER

- Jernberg T, Stridsberg M, Venge P, Lindahl B. N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:437-45.
- Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347:161-7.
- Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol.* 2005;95:948-54.
- Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2005;26:1115-40.
- Javadzadeh J, Manhem K, Swedberg K. Akut analys av BNP – additivt värde vid diagnostik av hjärtsvikt på intagningsavdelning. *Svenska Läkaresällskapets handlingar Hygiea.* 2002;111(1):190.
- Ingelsson E, Arnlov J, Sundstrom J, Lind L. The validity of a diagnosis of heart failure in a hospital discharge register. *Eur J Heart Fail.* 2005;7:787-91.
- Gardner RS, Ozalp F, Murday AJ, Robb SD, McDonagh TA. N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. *Eur Heart J.* 2003;24:1735-43.
- Lainchbury JG, Campbell E, Frampton CM, Yandle TG, Nicholls MG, Richards AM. Brain natriuretic peptide and n-terminal brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure in patients with acute shortness of breath. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:728-35.
- Galvani M, Ottani F, Oltrona L, Ardissino D, Gensini GF, Maggioni AP, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide on admission has prognostic value across the whole spectrum of acute coronary syndromes. *Circulation.* 2004;110:128-34.
- de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2001;345:1014-21.
- Jernberg T, James S, Lindahl B, Johnston N, Stridsberg M, Venge P, et al. Natriuretic peptides in unstable coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2004;25:1486-93.
- Harrison A, Morrison LK, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Dao Q, et al. B-type natriuretic peptide predicts future cardiac events in patients presenting to the emergency department with dyspnea. *Ann Emerg Med.* 2002;39:131-8.
- Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordonez-Llanos J, Santalo-Bel M, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1 256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J.* 2006;27:330-7.
- Hogenhuis J, Voors A, Jaarsma T, Hoes A, Hillege H, Kragten J, et al. Anaemia and renal dysfunction are independently associated with BNP and NT-proBNP levels in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2007;9:787-94.
- Engelmänn MD, Niemann L, Kanstrup IL, Skagen K, Godtfredsen J. Natriuretic peptide response to dynamic exercise in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2005;105:31-9.
- Knudsen HK, Roman PM, Johnson JA, Ducharme LJ. A changed America? The effects of September 11th on depressive symptoms and alcohol consumption. *J Health Soc Behav.* 2005;46:260-73.