

## 수술중 경식도 심초음파로 대동맥궁의 유동성 죽상판이 발견된 관상동맥 우회술 환자의 마취 경험

-증례 보고-

\*건양대학교 의과대학 마취과학교실, 연세대학교 의과대학 마취과학교실

정성미\* · 광영란 · 오영준 · 이종화 · 김수환 · 홍용우

= Abstract =

### Management of a Patient with Atheromatous Aortic Arch Diagnosed by as Intraoperative Transesophageal Echocardiography during Coronary Artery Bypass Grafting

-A case report-

Sung Mee Jung, M.D.\*, Young Lan Kwak, M.D., Young Jun Oh, M.D.  
Jong Hwa Lee, M.D., Soo Hwan Kim, M.D., and Yong Woo Hong, M.D.

\*Department of Anesthesiology, Konyang University College of Medicine, Daejeon, Korea  
Department of Anesthesiology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Protruding atheromas of the aorta have been identified as one of the sources of a systemic emboli and a major cause of stroke following cardiac surgery. We report a case of surgical modification in a 58-year-old man with an atheromatous aortic arch detected by an intraoperative transesophageal echocardiography (TEE) during coronary artery bypass grafting (CABG).

After induction of anesthesia, protruding atheromatous plaques with a mobile element in the aortic arch were identified by a TEE that was not noticed by a preoperative angiography and transthoracic echocardiography. Based on the TEE finding, the surgical technique was modified to CABG combined with an aortic atherectomy under deep hypothermic circulatory arrest. The atheromatous areas correlated well with the TEE finding and the patient recovered from anesthesia and surgery without neurologic deficit.

Therefore, an intraoperative TEE examination is considered as a safe and reliable technique to identify atherosclerotic disease of the thoracic aorta in patients undergoing CABG and to minimize unexpected neurologic complications after CABG. (**Korean J Anesthesiol 2002; 42: 398~402**)

**Key Words:** Atheromatous aorta; coronary artery bypass graft; transesophageal echocardiography.

연구적인 신경 손상을 초래하는 뇌졸중은 제외순

논문접수일 : 2002년 1월 4일  
책임저자 : 광영란, 서울시 서대문구 신촌동 134  
연세의료원 마취과, 우편번호: 120-752  
Tel: 02-361-7224, Fax: 02-364-2951  
E-mail: ylkwak@yumc.yonsei.ac.kr

환을 이용하는 관상동맥 우회술 후에 발생하는 심각한 합병증 중의 하나이다. 관상동맥 우회술 후 뇌졸중은 보고에 따라 차이가 있으나 약 1-2%에서 발생하며, 50세 이하에서는 0.42%에서 발생하는 반면 75세 이상에서는 7.14%에서 발생하여 연령에 비례하여 발생 빈도가 급격히 증가한다.<sup>1-3)</sup> 술후 뇌졸중

은 연령이 높거나, 뇌혈관 질환이나 심각한 대동맥의 죽상경화성 질환 병력이 있는 경우, 체외순환 시간이 길거나 심한 술전 고혈압이 있는 경우 발생할 가능성이 높다.<sup>3)</sup>

수술 후 신경학적 합병증 발생의 원인은 뇌관류 저하와 뇌색전인데, 체외순환 후 뇌졸중은 대부분 죽상경화성 경동맥과 추골동맥 질환, 죽상경화성 대동맥 질환 및 심장에서 떨어져 나온 색전(혈전, 칼슘, 공기)에서 유래하는 것으로 알려져 있다.<sup>4)</sup> 그러나, 뇌졸중 발생 가능성이 높은 대동맥의 질환은 술전 시행하는 단순 흉부 촬영이나 경흉부 심초음파 검사로는 발견하기 어려운 경우가 많다. 마취 유도 후 체외순환 전부터 심장 수술동안 환자의 심장과 대동맥을 관찰할 수 있는 경식도 심초음파는 술전에 감지하지 못한 대동맥의 죽상 경화성 질환 부위를 발견하여 뇌졸중의 발생빈도를 감소시킬 수 있는 방향으로 신경학적 합병증을 예방할 수 있다.

저자들은 관상동맥 우회술이 예정된 환자에서 술전 발견하지 못한 대동맥궁 원위부의 유동성 죽상판을 체외순환 전 경식도 심초음파로 관찰하여 관상동맥 우회술과 초저체온 순환 정지를 이용한 대동맥궁 죽상판 제거술로 수술 방법을 변형한 후 신경학적 합병증 없이 회복하였기에 보고하는 바이다.

## 증 례

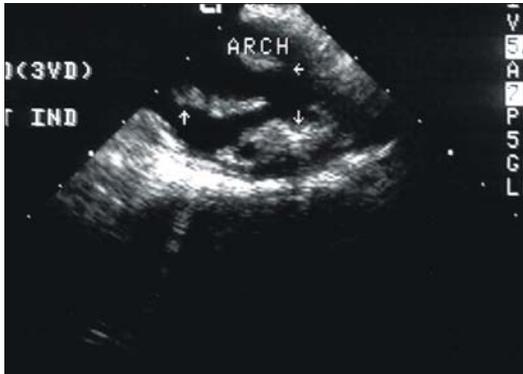
58세 남자 환자(신장 170 cm, 체중 79 kg)가 15일 전부터 지속된 흉통을 주소로 본원 심장혈관내과에 내원하였다. 환자는 20년 전부터 고혈압으로 약물 투약을 계속 하고 있는 상태로 간혹 흉통이 있었으나 특별한 검사나 치료 없이 지내고 있었다. 약 3개월 전 정기 검진에서 심전도의 III, aVF 유도에서 Q 파가 나타나 안정형 협심증 진단 하에 약물 치료와 검사를 권유받았으나 자의로 추적 관찰을 중단한 상태였다.

내원 직후 환자는 불안정형 협심증 의심하에 isosorbide dinitrate와 heparin 정맥 주입과 aspirin, ticlopidine, nicorandil, propranolol, diltiazem 경구복용을 시작하였고, 흉통은 입원 당일 완화되었다. 내원 당시 혈압은 130/90 mmHg이었고, 심전도에는 1도 방실 차단을 동반한 동성서맥(53회/분), 우각 차단, III와 aVF 유도에서 Q 파가 나타났으며 단순 흉부 촬영상

심비대를 동반한 폐부종 소견을 보였다. 경흉부 심초음파에서 좌심실이 동심성으로 비대해져 있었고, 박출 계수는 70%였으며 심첨부의 전벽과 전중격벽에서 중등도의 운동성 감소 소견을 보였다. 대동맥근은 32 mm로 정상범위에 속하였으며, 특이한 소견은 관찰되지 않았다. 입원 후 시행한 관상동맥 조영상에서 좌전하행동맥이 중간부 95%, 첫 번째 대각선 분지가 60%, 좌측변연동맥이 근위부 90%와 원위부 80%, 근위부 우측 관상동맥이 100% 폐쇄되어 있어 삼혈관 질환으로 진단되었다. 동시에 시행한 대동맥 조영상에서 좌측 쇄골하 동맥이 50% 협착되어 있어 경피적 경관 혈관 확장술을 시행하여 좌측 쇄골하 동맥에 스텐트를 삽입하였고 잔존하는 협착은 없었다.

전투약으로 morphine 4 mg을 수술 1시간 전에 환자에게 근주하였다. 환자가 수술실 도착한 후 심전도를 부착하여 II와 V<sub>5</sub> 유도를 감시하였으며, 혈액학적 감시와 동맥혈가스분석을 위해 우측 요골 동맥에 20 gauge 도관을 삽관하였고 우측 내경 정맥에 폐동맥 카테테르를 거치하였다. Midazolam 2.5 mg, fentanyl 15µg/kg 및 pancuronium 8 mg으로 마취 유도한 후 기관내 삽관을 시행하였고, 산소-공기-isoflurane (0.5 MAC 이하) 흡입과 fentanyl을 간헐적으로 정주하여 마취 유지를 하면서 이산화탄소분압이 30-35 mmHg가 되도록 조절호흡을 시행하였다. 수액과 약물 투여를 위해 좌측 외경 정맥에 이중관 중심정맥 카테테르를 거치한 후, isosorbide dinitrate 0.5 µg/kg/min와 dopamine 2µg/kg/min을 지속 정주하였다. 마취 유도 직후 혈압은 120-130/60-70 mmHg, 폐동맥압은 25-30/16-20 mmHg로 유지되었으며, 심지수는 3.21 L/min/m<sup>2</sup>이었다.

수술 절개를 하기 전 비위관을 이용하여 위 속의 공기를 제거한 다음 경식도 심초음파 (ACUSON<sup>®</sup>, Mountain View, USA) 소식자를 삽입하였다. 심실의 수축력과 전부하 및 판막의 기능을 관찰한 다음 상행 대동맥부터 관찰하였다. 대동맥근부터 관상부 대동맥 5-7 cm까지 상행 대동맥에서 석회화나 죽상판 소견은 보이지 않았고, 크기도 정상범위 이내였다. 소식자를 위까지 넣은 다음 180도 회전하여 서서히 빼면서 하행 대동맥을 관찰하였을 때 표면이 약간 불규칙하고 에코 밀도가 국소적으로 증가된 죽상판이 하행 대동맥의 근위부 내막에서 5 mm 이하로 돌출되어 있었고 운동성은 없었다. 소식자를 식도 쪽으로



**Fig. 1.** Transesophageal echocardiographic view of aortic arch showing multiple protruding atheromas with a mobile element in a 58-year-old man scheduled for elective coronary artery bypass grafting.

더 후퇴시켜 대동맥궁에 도달하였을 때 다발성 죽상판이 나타났다. 5-10 mm 정도로 다양한 크기의 죽상판이 대동맥궁의 원위부와 횡단부분에 걸쳐 산재해 있었고, 일부는 유동성이 있었다(Fig. 1).

대동맥궁의 유동성 죽상판으로부터 색전이 발생할 가능성이 높아, 예정된 관상동맥 우회술과 더불어 신경학적 합병증을 예방하기 위해 초저체온 순환 정지하에서 대동맥궁내의 죽상판 제거술을 함께 시행하기로 결정하였다. 또한 상행 대동맥에서 경식도 심초음파상 석회화나 죽상판이 관찰되지 않았고, 대동맥 외막을 경흉부 심초음파 소식자로 관찰하였을 때도 특이 소견이 발견되지 않아 동맥 캐놀라의 삽입과 대동맥 교차 차단은 상행 대동맥에서 시행하기로 하였다.

체외순환 직전 methylprednisolone 1 g을 펌프 충전액에 투여하였으며, 미세한 색전이 대동맥에서 떨어져 나와 뇌혈관으로 들어가는 것을 예방하기 위해 동맥 캐놀라 삽입, 심정지액 투여를 위한 캐놀라 삽입 및 대동맥 교차 차단 등과 같은 상행 대동맥에 대한 수술적 조작시에 양측 경동맥을 압박하였다. 체외순환 20분 후 식도 체온이 12.9°C, 직장 체온 17.6°C에 이르렀을 때 초저체온 순환 정지와 선택적 뇌관류를 시작하였다. 대동맥의 우측 무명동맥 원위부를 횡절개한 다음 대동맥궁 원위부를 관찰하였을 때, 좌측 쇄골하 동맥에 삽입하였던 스텐트가 대동맥 강내로 약 1 cm 정도 돌출되어 있었고 스텐트 주위로 0.5-1 cm 크기의 밝은 황색을 띤 죽상판이

대동맥 강내로 나와 있어 모두 제거하였다. 뇌와 신장을 보호하기 위하여 순환 정지 시작 직전 mannitol 20 g과 furosemide 80 mg을, 종료 직후 mannitol 20 g을 펌프 충전액에 투여하였으며, 초저체온 순환 정지와 선택적 뇌관류 시간은 23분이었다. 죽상판 제거 후 가운을 하면서 관상동맥 우회술을 시행하였다.

체외순환을 시행하는 동안 평균동맥압은 70-80 mmHg로 유지하였으며, 순환정지 후 소변량이 감소하여 furosemide 60 mg을 투여하였다. 대동맥 교차 차단 3시간 8분 후 대동맥 차단을 풀었고, isosorbide dinitrate 0.5µg/kg/min와 dopamine 2µg/kg/min를 다시 정주하기 시작했다. 직장 체온이 33.3°C에 도달하였을 때 자발적으로 50회/분 정도의 동율동이 회복되었으며, 80회/분로 심방 조율을 시행하였다. 서서히 심장 박출을 시키면서 경식도 심초음파로 관찰하였을 때 술전의 부분 심벽운동 이상 소견이 호전되었으며 대동맥궁 원위부의 죽상판 소견은 관찰되지 않았다. 또한 좌심실내 심각한 공기방울이 발견되지 않고 정상범위의 혈역학이 유지되어 체외순환을 종료하였다. 체외순환 시간은 3시간 51분이었으며, 체외순환동안 소변량은 400 ml 였다.

체외순환 종료 후 심장 지수는 3.72 L/min/m<sup>2</sup>으로 증가되었으나, 흉골 봉합시 동맥압은 110-120/60-70 mmHg로 유지되었다. 수술 종료 후 isosorbide dinitrate, dopamine 및 norepinephrine을 지속 정주하면서 중환자실로 이송하였다.

중환자실 도착 6시간 후 환자는 각성하였으며, 양손의 낙하진전(asterixis)이 수 시간동안 나타났으나 곧 회복되었고 그 외 지남력 장애나 감각 및 사지운동 장애는 나타나지 않았다. 수술 중 제거한 대동맥궁의 죽상판은 조직 병리 검사에서 콜레스테롤 성분이 포함된 죽종(atheroma with cholesterol cleft)로 진단되었다. 환자는 수술 다음날 기관내 튜브를 발관하였고, 수술 후 5일째 일반 병실로 이송되어 17일째 퇴원하였다.

## 고 찰

심근 보호와 주술기 환자 관리의 개선으로 개심술 환자에서 전반적인 수술 사망률과 이환율은 점점 감소하고 있는데 반해, 술후 신경학적 합병증의 발생 빈도는 여전히 1-5%로 감소하지 않고 있다.<sup>2,4)</sup> 특

히 관상동맥 우회술의 경우 수술 받는 환자의 평균 연령이 상승하고 동반 혈관 질환의 빈도가 증가함에 따라 뇌졸중 발생이 오히려 증가하고 있다.<sup>3)</sup> 심장 수술 환자에서 뇌손상 발생의 주요 원인은 체외순환 동안 뇌관류 감소와 뇌색전이다.<sup>1)</sup> 이 중 뇌색전은 대부분 대동맥과 경동맥의 죽상 경화성 질환으로부터 초래된다.<sup>1)</sup> 특히 Katz 등은<sup>5)</sup> 대동맥궁내 유동성 죽상판이 있는 환자의 25%에서 뇌졸중이 발생하였으며, 체외순환동안 죽상 경화성 대동맥에 대한 조작이 뇌졸중의 주요한 원인이라고 보고하였다.

그러나 신경학적 증상과 징후가 나타나거나 신경학적 합병증이 발생할 위험 인자가 있는 경우, 혹은 수술 전 시행하는 단순 흉부 촬영이나 혈관 조영상 대동맥의 명백한 석회화 소견이 관찰된 경우에 전산화 축 단층촬영스캔(computed axial tomographic scan)과 같은 특수 검사를 하지 않으면 관상동맥 우회술을 시행 받는 환자에서 대동맥의 죽상 경화성 질환을 술전에 발견하기가 쉽지 않다. 본 증례의 환자에서도 술전 평가에서 고혈압을 제외하고 연령(58세)이 높지 않았을 뿐만 아니라 기존의 뇌혈관 질환 병력 또는 고지혈증 병력이 없어 신경학적 합병증이 발생할 고위험군에 속하지 않았다. 또한 단순 흉부 촬영상 대동맥의 석회화 소견이 없었으며, 관상동맥 조영술과 함께 시행한 말초혈관 조영상 좌측 쇄골하 동맥이 50% 정도 협착되어 있었으나 대동맥이나 경동맥의 특이한 소견이 관찰되지 않았고, 경흉부 심초음파에서 대동맥궁이 정상범위 이내였기 때문에 대동맥의 질환을 예상하기 어려웠다. 신경학적 합병증 발생의 고위험군이 아닌 관상동맥 질환 환자에서 술전 대동맥 질환을 규명하기 위해 경식도 심초음파를 시행하는 것은 심근 허혈이 발생할 가능성이 높기 때문에 권장하고 있지 않다. 따라서 관상동맥 질환 환자에서 술전 인지하지 못한 대동맥의 질환을 발견하여 예정된 관상동맥 우회술을 포함하여 신경학적 합병증을 감소시킬 수 있는 수술 방법을 모색하는 것은 매우 중요한 문제이다.

술중 대동맥의 질환을 발견하기 위한 방법으로는 수술의가 대동맥을 촉진하는 방법과 대동맥외막 초음파(epiaortic echocardiography) 및 경식도 심초음파를 사용하는 방법이 있다. 수술의가 대동맥을 촉진하는 방법은 대동맥 외부를 만져 석회화나 비후된 부분만을 확인할 수 있으므로 대동맥 내부의 부드럽

고 부서지기 쉬운 죽상판을 식별하는 것은 불가능하다. 또한 초음파를 이용하는 방법에 비해 증증도를 과소 평가하거나 질환의 부위와 범위를 정확하게 측정하지 못하기 때문에 술후 뇌졸중의 발생을 예측하지 못할 뿐만 아니라, 촉진 자체가 대동맥으로부터 죽상판을 떨어지게 할 위험이 있다.<sup>4,6-8)</sup> 이에 비해 심초음파는 색전 유발의 위험 없이 죽상 경화성 대동맥 질환의 증증도를 평가할 수 있으며, 특히 경식도 심초음파는 대동맥외막 초음파와 달리 수술 진행을 방해하지 않고 지속적으로 관찰할 수 있을 뿐만 아니라 죽상 경화성 질환의 빈도가 높은 흉부 대동맥을 완벽하게 관찰할 수 있는 장점이 있다. 그러나, 경식도 심초음파는 기관 혹은 우측 주기관지에 의한 초음파 차단으로 인해 상행 대동맥 원위부를 관찰하는데 한계가 있기 때문에<sup>12)</sup> 경식도 심초음파상에서 대동맥 질환이 발견된 경우에는 상행대동맥에서 대동맥 외막 초음파를 시행하는 것을 권장하고 있다. 본 증례에서도 동맥 캐놀라 삽입과 대동맥 교차 차단을 시행하는 상행 대동맥 원위부를 대동맥 외막 초음파로 관찰하여 죽상 경화성 질환이 없음을 확인한 후 상행 대동맥에 동맥 캐놀라를 삽입하였다.

본 증례에서 마취 유도 후 삽입한 경식도 심초음파에서 수술 전에 발견하지 못한 죽상판이 대동맥궁에서 하행 대동맥에 걸쳐 다양한 크기로 나타났으며, 특히 대동맥궁의 횡단 부위와 원위부에는 유동성 죽상판이 산재해 있었다. 임상적 근거나 심장 조영술 혹은 경흉부 심초음파에서 식별되지 않은 환자에서 체외순환 전 경식도 심초음파에서 발견되고 수술시에 확진되는 소견을 '예기치 못한 발견'이라고 하는데, Mishra 등은<sup>9)</sup> 관상동맥 우회술 환자의 27.13%에서 예정 수술을 변형해야할 정도의 의의 있는 발견을 하였다고 보고하였다. 또한 수술 방법을 변형시켜야할 정도의 대동맥의 질환을 예기치 않게 발견한 경우는 8.73%이며, 상행 대동맥과 대동맥궁에서 유동성 성분이 있는 죽상경화성 질환이 발견되어 예정된 관상동맥 우회술과 함께 대동맥 수술을 시행한 경우는 0.98%였다고 한다.<sup>9)</sup> 경식도 심초음파에서 관찰된 죽상 경화성 대동맥 질환의 증증도와 술 후 신경학적 합병증의 발생은 비례하므로<sup>10,11)</sup> 본 증례에서와 같이 대동맥궁과 하행 대동맥에 산재한 유동성 죽상판은 뇌졸중을 유발할 가능성이 높기 때문에 예정된 관상동맥 우회술과 더불어 초저체온하 순환정

지와 선택적 뇌관류를 하면서 대동맥궁 죽상관 제거술을 시행하였다.

이와 같이 체외순환 전 경식도 심초음파 소견에 근거하여 수술 방법을 변형하는 기준은 다양하지만, 대체로 정리된 결론은 3 mm 이하로 비후되어 있고 심장 수술동안 정상적으로 조작하는 대동맥의 부위에서 떨어져 있는 국소 병변인 경우는 수술을 진행하며, 병변이 3 mm 이상이고 수술적 조작 범위내에 위치하는 국소 병변이 있는 경우는 동맥 캐놀라 삽입, 대동맥 교차 차단 및 심정지액 투여 위치를 변경하는 등 대동맥 조작 방법을 변형시킨다. 대동맥 내로 돌출하는 병변과 같이 중증의 광범위한 질환이 있는 경우는 초저체온하 순환 정지와 죽상관 제거술 혹은 대동맥 치환술 등을 시행할 수 있다고 한다.<sup>11,13)</sup>

체외순환 전 경식도 심초음파 소견에 근거하여 수술 방법을 변형하였을 때 술후 신경학적 합병증이 감소한다고 한다. Ribakove 등은<sup>8)</sup> 체외순환 전 경식도 심초음파상 대동맥궁내 유동성 죽상관이 관찰된 10명의 환자에서 초저체온 순환 정지와 대동맥궁 죽상관 제거술을 시행한 4명에서는 신경학적 합병증이 발생하지 않은 반면, 대동맥궁 죽상관 제거술을 시행하지 않은 6명의 환자 중 3명(50%)에서 뇌졸중이 발생하였다고 보고하였다. 또한 Trehan 등도<sup>13)</sup> 수술 방법을 변형시킨 후 뇌졸중의 발생률이 감소하였다고 보고하였다. 본 증례의 환자는 술후 6시간만에 각성하였으며, 일시적인 신경학적 합병증이 나타나지 않았다.

결론적으로 관상동맥 우회술이 예정된 환자에서 술전 발견하지 못한 대동맥궁 원위부의 유동성 죽상관을 체외 순환 전 경식도 심초음파로 관찰하여 관상동맥 우회술과 초저체온 순환 정지를 이용한 대동맥궁 죽상관 제거술로 수술 방법을 변형한 후 신경학적 합병증 없이 회복하였기에 보고하는 바이다.

### 참 고 문 헌

1. Murkin JM: Central nervous system dysfunction after cardiopulmonary bypass. Cardiac Anesthesia, 4rd ed. Edited by Kaplan JA, Reich DL, Konstadt SN. Philadelphia. W.B. Saunders Company. 1999, pp 1259-76.
2. Furlan AJ, Breuer AC: Central nervous system complications of open heart surgery. Stroke 1984; 15: 912-5.
3. Gardner TJ, Horneffer PJ, Manolio TA, Pearson TA,

- Gott VL, Baumgartner WA, et al: Stroke following coronary artery bypass grafting: a ten-year study. Ann Thorac Surg 1985; 40: 574-81.
4. Culliford AT, Colvin SB, Rohrer K, Baumann FG, Spencer FC: The atherosclerotic ascending aorta and transverse arch: a new technique to prevent cerebral injury during bypass: experience with 13 patients. Ann Thorac Surg 1986; 41: 27-35.
5. Katz ES, Tunick PA, Rusinek H, Ribakove G, Spencer FC, Kronzon I, et al: Protruding aortic atheromas predict stroke in elderly patients undergoing cardiopulmonary bypass: experience with intraoperative transesophageal echocardiography. J Am Coll Cardiol 1992; 20: 70-7.
6. Ohteki H, Itoh T, Natsuaki M, Minato N, Suda H: Intraoperative ultrasonic imaging of the ascending aorta in ischemic heart disease. Ann Thorac Surg 1990; 50: 539-42.
7. Wareing TH, Davila-Roman VG, Barzilay B, Murphy SF, Kouchoukos NT: Management of the severely atherosclerotic ascending aorta during cardiac operations. A strategy for detection and treatment. J Thorac Cardiovasc Surg 1992; 103: 453-62.
8. Ribakove GH, Katz ES, Galloway AC, Grossi EA, Esposito RA, Baumann FG, et al: Surgical implications of transesophageal echocardiography to grade the atheromatous aortic arch. Ann Thorac Surg 1992; 53: 758-61.
9. Mishra M, Chauhan R, Sharma KK, Dhar A, Bhishe M, Dhole S, et al: Real-time intraoperative transesophageal echocardiography-how useful? Experience of 5,016 cases. J Cardiothorac Vasc Anesth 1998; 12: 625-32.
10. Karalis DG, Chandrasekaran K, Victor MF, Ross JJ Jr, Mintz GS: Recognition and embolic potential of intraaortic atherosclerotic debris. J Am Coll Cardiol 1991; 17: 73-8.
11. Trehan N, Mishra M, Kasliwal RR, Mishra A: Reduced neurological injury during CABG in patients with mobile aortic atheromas: a five-year follow-up study. Ann Thorac Surg 2000; 70: 1558-64.
12. Konstadt SN, Reich DL, Quintana C, Levy M: The ascending aorta: how much does transesophageal echocardiography see? Anesth Analg 1994; 78: 240-4.
13. Trehan N, Mishra M, Kasliwal RR, Mishra A: Surgical strategies in patients at high risk for stroke undergoing coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg 2000; 70: 1037-45.