

## 소아의 모지내전근과 저작근에서 감시한 기관내 삽관을 위한 Rocuronium의 발현시간

연세대학교 의과대학 마취통증의학교실 및 마취통증의학연구소

구분녀 · 김태완 · 이기영 · 신양식

### Rocuronium Onset at the Adductor Pollicis and Masseter Muscles for Endotracheal Intubation in Children

Bon Nyeo Koo, M.D., Tae Wan Kim, M.D., Ki Young Lee, M.D., and Yang-Sik Shin, M.D.

Department of Anesthesiology and Pain Medicine and Anesthesia and Pain Research Institute, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

**Background:** Masseter muscle is a better predictor of good intubating conditions than adductor pollicis after the administration of rocuronium in adults. We compared the onset of rocuronium at the masseter muscle to that at the adductor pollicis to determine which is the more suitable predictor of good intubating conditions using rocuronium in children.

**Methods:** Fifty children aged from 1 to 6 years old, were anesthetized with thiopental sodium and sevoflurane. The ulnar nerve was stimulated to monitor the relaxation of the adductor pollicis, and the mandibular nerve for monitoring masseter muscle relaxation. Rocuronium 0.6 mg/kg was administered. We measured the time to maximal blockade of the masseter muscle (M-0%). We recorded the percentage of relaxation of the adductor pollicis (AP-%) at M-0% and the time of the maximal blockade of the adductor pollicis (AP-0%), from the administration of rocuronium. Endotracheal intubation was started when the masseter muscle contraction was maximally blocked.

**Results:** M-0% occurred at  $37.4 \pm 15.4$  s, and AP-% was  $32.4 \pm 32.2\%$  at M-0%. AP-0% occurred at  $54.8 \pm 19.0$  s. The time gap between M-0% and AP-0% was  $16.8 \pm 18.3$  s. Intubation was at  $64.4 \pm 19.4$  s from the administration of rocuronium.

**Conclusions:** The time gap between M-0% and AP-0% was very short in children. Therefore, the monitoring of muscle relaxation on masseter muscle is not straightforward, and therefore, not advised. (*Korean J Anesthesiol* 2003; 45: 437~441)

**Key Words:** adductor pollicis, masseter muscle, onset, rocuronium.

### 서 론

최근 임상에 도입된 비탈분극성 근이완제인 rocuronium은 빠른 작용 발현 시간과 회복시간이 예측 가능하며, 안정된 혈액학적 양상을 보임으로써 각광받고 있다.<sup>1)</sup> 이는 신속 마취유도(rapid sequence induction)를 위한 수기에 투여할 수 있다고 추천되고 있는 유일한 비탈분극성 근이완제로서,<sup>2,3)</sup> 이 수기를 이용하면 succinylcholine에 필적할 만한 작용 발현시간을 기대할 수 있다.<sup>4)</sup> 특히 어린 소아들에 있어 30-60초 내에 기관내 삽관을 용이하게 할 수 있다.<sup>5,6)</sup>

이전의 연구에 의하면 pancuronium을 투여한 후, 운동유

발 장치를 이용하여 저작근을 지배하는 신경을 자극하여 턱관절의 움직임 측정하고, 동시에 척골신경을 자극하여 모지내전근의 반응을 관찰하여 양자를 비교한 결과, 저작근에서의 신경근육 전달 감시에서 반응이 더 민감하다고 하였다.<sup>7)</sup> 또한 성인에서 rocuronium을 투여하여 기관내 삽관을 시행할 때 모지내전근보다 저작근에서 근이완 발현을 측정하는 것이 더 적절하다.<sup>8)</sup>

한편, 소아에서는 성인에 비해 근이완제의 작용 발현 시간이 짧을 뿐 아니라 rocuronium의 발현시간 자체가 빠르고 저작근과 모지내전근까지의 순환시간의 차가 크지 않기 때문에<sup>9)</sup> 두 근육들간의 작용발현시간 차는 무시될 수 있을 것이다.

이에 저자들은 6세 이하의 소아에서 기관내 삽관을 위해 rocuronium을 사용할 때, 모지내전근에서 근이완 감시를 하여 기관내 삽관 시기를 결정하더라도 시행 오차가 없는지를 검증하고자하였다.

논문접수일 : 2002년 12월 23일

책임저자 : 신양식, 서울시 서대문구 신촌동 134번지

세브란스병원 마취통증의학교실, 우편번호: 120-752

Tel: 02-361-5847, Fax: 02-312-7185

E-mail: ysshin@yumc.yonsei.ac.kr

대상 및 방법

본원에서 계획 수술을 받는 미국마취과학회 신체등급 1에 속하는 1세에서 6세 사이의 소아 환자 50명을 대상으로 하였다. 50명의 소아 중 남아는 35명, 여아는 15명이었으며, 나이는 평균 3.4세, 체중은 평균 16.0 kg이었다(Table 1). 대사 질환 또는 신경근육계 질환이 있거나, 신경근육계에 영향을 미치거나 히스타민을 분비시키는 것으로 알려진 약물을 복용한 소아는 연구에서 제외하였다.

소아의 보호자에게 본 연구의 목적과 방법을 설명하여 구두로 승인을 받았다. 마취전투약은 수술실 도착 30분 전에 glycopyrrolate 0.004 mg/kg을 근주하고, 수술실에 도착하면 2.5% thiopental sodium 3 mg/kg을 정주하여 소아를 진정시킨 후 수술실로 이송하였다. 수술실에서 심전도 표준전극 II, 맥박산소포화도 계측기 및 자동혈압계를 부착하여 지속적으로 측정 혹은 감시하였다. Sevoflurane 5-6 vol%와 100% 산소로 마스크를 이용한 용수환기를 실시하였으며, 적외선 가스 분석기(Cato®, Dräger, Germany)를 이용하여 흡입마취제의 농도를 측정하였다.

모지내전근의 근이완 평가를 위하여 가속변환기를 사용하여 근력을 감지하는 TOF-Watch®SX (Organon Teknika, The Netherlands)를 이용하였는데, 일측의 손목 부위에 척골 신경 주행을 따라 표피 자극 전극을 부착한 후 ceramic piezoelectric sensor를 엄지에 부착하고, 개개인의 극대 자극을 결정한 다음, 0.1 Hz의 단순연속으로 자극하여 단순연속의 높이와 대조치에 대한 %로 컴퓨터 software인 TOF-Watch®SX (version 1.1.INT)에 기록하였다.

한편, 저작근의 근이완 평가를 위하여 삼차신경 중 하악 신경 분지의 주행을 따라 표피자극 전극을 광대할 바로 아래와 하악골 관절돌기 바로 앞쪽에 부착하고 신경자극기(NS-272, Fisher & Paykel Electronics, New Zealand)를 이용하여 모지내전근에서와 동일한 극대자극으로 0.1 Hz의 단순연속자극을 주었다. 이때 압력계가 연결된 후두마스크의 기낭내 압력이 60 cmH<sub>2</sub>O가 되도록 하여, 표피 자극 전극이 위치한 동측의 상하 어금니 사이에 후두 마스크의 기낭이 위치하도록 하였다. 신경자극기를 통해 하악신경이 자극되면

저작근이 수축될 때, 어금니 사이에 있던 후두마스크의 기낭이 눌리면서 후두마스크와 연결된 압력계에 압력이 전달되어 압력계의 바늘이 움직이도록 하였다. 이를 통해 저작근의 수축 유무를 관찰하였다(Fig. 1).

흡입마취제인 sevoflurane의 호기말과 흡기 농도비가 0.8 이상에 달하면, 즉시 rocuronium 0.6 mg/kg을 상완쪽의 정맥로를 통해 주사하였다. 저작근의 수축 유무를 관찰하기 위한 압력계 바늘의 움직임이 소실되면 저작근의 수축 반응이 소실된 것으로 간주하여 즉시 기관내 삽관을 실시하였으며, rocuronium 주입 후부터 튜브가 성대를 통과하는 데까지 걸리는 시간을 기록하였다. 기관내 삽관은 숙달된 고년차 전공의가 하였으며, 직접 후두경 거치의 용이성, 성대의 움직임과 위치, 삽관 시 사지의 움직임 또는 기침 여부에 따라 “최상”, “양호”, “불량” 혹은 “불가능” 등 네 단계로 등급을 정하였다(Table 2).<sup>10)</sup> 압력계 바늘의 움직임이 소실될 때(M-0%)의 TOF-Watch®SX에 의한 모지내전근의 단순연



Fig. 1. Monitoring of masseter muscle relaxation. The mandibular nerve was stimulated with two electrodes just inferior to the zygomatic arch and anterior to the mandibular condyle. The inflated laryngeal mask airway attached to the aeromanometer was inserted between the ipsilateral molar sides.

Table 1. Demographic Data

Sex (M : F)	35 : 15
Age (yr)	3.4 ± 1.7
Body weight (kg)	16.0 ± 5.4

The values are mean ± SD except sex.

Table 2. Intubating Conditions Score

Excellent	Easy passage of the tracheal tube without coughing, vocal cords relaxed
Good	Passage of the tracheal tube with a slight cough, vocal cords relaxed
Poor	Passage of the tracheal tube with moderate coughing, some vocal cord movement
Impossible	Vocal cords adducted or not visualized, jaw not relaxed

축 높이(AP-%)를 기록하고, rocuronium 주사 직후부터 모지내전근의 단순연축이 소실될 때까지의 시간(AP-0%)을 기록하였다. 저작근의 단순연축이 소실되는 시점(M-0%)과 모지내전근의 단순연축이 소실되는 시점(AP-0%)의 시간차(Time gap)를 기록하였다. 모든 자료의 값은 평균  $\pm$  표준편차로 나타내었다. 저작근의 단순연축이 소실되는 시점(M-0%)과 모지내전근의 단순연축이 소실되는 시점(AP-0%)을 paired t-test로 검정하여  $P < 0.05$ 를 유의하다고 판정하였다.

## 결 과

Rocuronium 주사 후 저작근의 수축 반응이 소실되는 시간(M-0%), 즉 압력계 바늘의 움직임이 소실 될 때까지의 시간은  $37.4 \pm 15.4$ 초였다. 저작근의 수축 반응이 소실되었을 때 모지내전근의 단순연축 정도(AP-%)는 대조치의  $32.4 \pm 32.2\%$ 이었다. Rocuronium 주사 후 모지내전근의 수축 반응이 소실되는 시간(AP-0%)은  $54.8 \pm 19.0$ 초로 유의한 차이를 보였다( $P = 0.002$ ). 모지내전근의 수축 반응이 소실되는 시간에서 저작근의 수축 반응이 소실되는 시간의 차이는  $16.8 \pm 18.3$ 초 차이가 났다. Rocuronium 주사 후 기관내 삽관이 시행되기까지 소요된 시간은  $64.4 \pm 19.4$ 초였다(Table 3).

Rocuronium이 투여될 때 sevoflurane의 호기말 농도와 흡입 농도의 비는 평균  $0.89 \pm 0.07$ 이었으며, 호기말 sevoflurane의 농도는  $5.4 \pm 1.2$  vol%이었다.

기관내 삽관 시까지 산소포화도가 감소된 예는 하나도 없었다. 기관내 삽관에 용이한 정도는 “최상”이 44예, “양호”가 1예로, 임상적으로 기관내 삽관에 적당하다고 판단되는 근이완 상태로 생각되는 “최상”과 “양호”가 50예 중에 45예(90%)였으며, “불량”에 해당되는 예가 5예 있었으나, 50예 모두 일회 시도로 삽관에 성공하였다.

**Table 3.** Profile of Muscle Relaxation and the Timing of Intubation

M-0% (s)	$37.4 \pm 15.4$
AP-% (%)	$32.4 \pm 32.2$
AP-0% (s)	$54.8 \pm 19.0^*$
Time gap (s)	$16.8 \pm 18.3$
Intubation time (s)	$64.4 \pm 19.4$

The values are mean  $\pm$  SD. M-0%: the time on the maximal blockade of masseter muscle from administration of rocuronium. AP-%: the percentage of single twitch of adductor pollicis at the time of M-0%. AP-0%: the time on the maximal blockade of adductor pollicis from administration of rocuronium. Time gap: AP-0%-M-0%. Intubation Time: the time on the passage of the endotracheal tube through the vocal cord from administration of rocuronium. \*:  $P < 0.05$  vs. M-0%.

## 고 찰

본 연구는 소아에서 rocuronium ED<sub>95</sub>의 2배 용량을 투여한 후, 모지내전근에서 단순연축 반응의 소실이 저작근에서 감시하는 것과 시간적 차이가 있는지를 검증하고 기관내 삽관 시기 결정에 그 시간차가 어려움을 야기하는지를 평가하였다. 1-6세의 소아에서 rocuronium 0.6 mg/kg을 사용했을 경우, 평균 37.4초 후에 저작근에서 단순연축 반응이 소실되었으며, 이때 모지내전근의 단순연축 높이는 대조치의 32.4% 정도였고, 54.8초 후에는 모지내전근에서 단순연축 반응이 소실되었다. 저작근과 모지내전근이 각각 단순연축 반응이 소실되기까지 걸린 시간 사이에는 평균 16.8초의 차이를 보였다. 저작근에서 단순연축 반응이 소실되는 것을 확인한 직후 시행한 기관내 삽관은 약물 투여부터 튜브가 성대를 통과할 때까지 64.4초가 소요되었으며, 이 중 90%에서 기관내 삽관에 충분한 근이완 상태가 되었고, 100%에서 별다른 합병증 없이 일회 시도로 기관내 삽관이 가능하였다.

최근 임상에 도입된 스테로이드계 비탈분극성 근이완제인 rocuronium은 0.6 mg/kg을 투여한 후 60초 이내에 기관내 삽관에 충분한 근이완이 이루어진다.<sup>11)</sup> 그러나 이것은 모지내전근의 단순연축 반응이 소실되는 시간과 대개 일치하지 않는다. 즉, 모지내전근의 단순연축 반응이 소실되기 전에 기관내 삽관하기에 만족할 만한 근이완 상태가 된다.<sup>12)</sup> 임상에서는 척골 신경을 자극하여 모지내전근의 근이완 정도를 감시하는 것이 가장 흔하게 적용하는 근이완 평가방법이지만 각각의 근육들은 순환시간이 차이가 나고, 비탈분극성 근이완제에 다른 정도의 민감도를 가지고 있다.<sup>3,7,13)</sup> 한편, rocuronium의 발현시간은 모지내전근에서보다 후두의 내전근에서 더 빠르며,<sup>14)</sup> 이는 아마도 심장에서의 거리도 짧고, 후두부위의 신경근육 간격으로 가는 혈류의 공급이 더 많기 때문으로 생각된다. 또한 기관내 삽관을 용이하게 하는 것으로 턱 근육의 이완 정도도 중요한 요소 중의 하나이며 턱 근육 중 하나인 저작근은 모지내전근과 비교하여 근이완제에 더 민감하기 때문에,<sup>7)</sup> 저작근에서 rocuronium의 발현시간을 측정하는 것이 기관내 삽관을 할 수 있는 적절한 시기를 예측하는 데에 더 적합하다고 한다.<sup>8)</sup> Smith 등은 pancuronium 사용 시 운동유발 장치를 통해 저작근을 지배하는 신경을 자극하여 턱관절의 움직임을 측정하고, 한편으로는 척골신경을 자극하여 모지내전근의 반응을 관찰하여 양자를 비교한 결과, 저작근에서 신경근육 전달을 감시하는 것이 근수축 반응의 소실 감시하는 데에 있어 더 민감하다고 하였다.<sup>7)</sup> Saddler 등도 atracurium을 이용한 실험에서 저작근이 모지내전근보다 더 빠른 작용발현시간을 보인다고

하였다.<sup>13)</sup> 또 성인에서 rocuronium을 이용한 실험에서 저작근이 적절한 기관내 삽관을 위한 근이완 측정예 더 좋은 지표라고 하였다.<sup>8)</sup> 그 원인으로 저작근이 더 많은 혈류량과 중심 순환계에 더 가까운 위치에 있기 때문이라고 하였다.<sup>7)</sup>

Fisher 등은 비탈분극성 근이완제가 소아에서 어른보다 더 빠른 작용발현 시간을 보인다고 하였다.<sup>9)</sup> 이는 여러 요인이 있겠지만, 빠른 심박수와 짧은 혈류거리로 인해 순환 시간이 성인보다 짧은 것도 하나의 이유일 것이다. Rocuronium에서도 성인에 비하여 소아에서 더 빠른 발현시간을 나타낸다.<sup>15)</sup> 또 소아에서 rocuronium 0.6 mg/kg 투여 시 근전도로 감시한 모지내전근의 근수축이 모든 소아에서 100% 소실되며 발현시간은  $78 \pm 12$ 초(Woelfel 등),<sup>15)</sup>  $92 \pm 46.9$ 초(Scheiber 등)<sup>5)</sup> 또는  $94.0 \pm 31.7$ 초(McDonal PF)로<sup>6)</sup> 보고되고 있다. Cheng 등에 의하면 1세부터 10세의 소아에서 rocuronium 0.6 mg/kg을 주사 후 60초 내에 기관내 삽관에 충분한 근이완이 일어나는 빈도가 90% 정도라고 하였다.<sup>16)</sup>

본 연구 과정에서 흔히 고농도 sevoflurane에 의해 마취유도 초기에 혈압과 심박수가 감소했다가 기관내 삽관 후에 다시 증가하는 양상을 볼 수 있었으며, rocuronium 투여 전, 후의 혈압과 심박수에는 별다른 변화가 없었다.

De Mey 등은 성인에서 rocuronium을 사용하였을 때 저작근과 모지내전근에서 작용 발현 시간이 각각 저작근은  $61.0 \pm 36.7$ 초, 모지내전근은  $160.0 \pm 50.5$ 초로 약 100초의 시간 차이를 보인다고 하였다.<sup>8)</sup> 이에 반하여 본 실험에서는 저작근이  $37.4 \pm 15.4$ 초, 모지내전근이  $54.8 \pm 19.0$ 초로 평균 16.8초의 발현시간 차이를 나타내어 성인에서의 100초에 비하여 20%도 안 되는 시간차이를 보였다. 본 실험에서도 다른 실험처럼 저작근이 모지내전근보다 rocuronium의 발현시간이 더 빠른 것으로 나타났지만, 두 근육간의 작용 발현시간 차이가 성인에 비해 현저히 적음을 알 수 있었다. 뿐만 아니라, 50예 중 6예에선 두 근육간의 작용 발현시간에 차이가 나지 않았다. 오히려 4예에선 모지내전근에서의 발현시간이 더 빠른 결과를 나타내었다.

본 연구에서 모지내전근은 가속변환기를 이용하여 대조치에 대한 단순연축 높이의 비를 측정하였고, 저작근은 신경 자극에 따른 턱 관절의 움직임에 의한 물리적인 힘을 압력계 바늘의 움직임 여부로만 관찰하였다. 지금까지 보고된 문헌들에서 저작근의 근수축 정도는 역변환기를 이용하여 근력을 측정하였으나,<sup>7,13,17)</sup> 본 실험에서 저작근의 근수축을 측정하는 방법은 처음 시도된 방법으로서, 저작근 수축 시의 근력을 기낭 압력계 바늘의 움직임으로 측정하였다. 앞의 방법은 역변환기와 같은 정밀한 기구들을 필요로 하며 초기값을 안정화시키기 위해 상당한 시간을 필요로 하나, 본 저자들이 시도한 방법은 임상에서 손쉽게 구할 수 있는 기구로 매우 간단하게 사용할 수 있는 방법으로 생각된다.

물론 양적 자료는 얻을 수 없고 바늘의 움직임이 소실되는 현상, 즉 질적 자료만을 제공받을 수 있다. 이 방법은 설치가 간편하고 특수한 기구가 필요하지 않다는 장점이 있으나 감응도가 낮을 뿐 아니라, 양적 자료를 얻을 수 없고 등척성 장력(isometric tension)의 측정이 가능하지 않다는 제한점이 있다. 이로 인해 저작근에서의 발현시간이 실제보다 더 빠른 것처럼 측정되었을 가능성은 배제할 수 없다.

저작근은 내측날개근(medial pterygoid muscle), 측두근(temporalis muscle)과 함께 턱을 움직이는 근육 중의 하나로서, 이 세 근육들 모두 하악신경의 지배를 받고 있지만 저작근에 이르는 신경만이 표피 근처를 지나고 있어 쉽게 자극을 할 수 있다. 이러한 해부학적 구조로 인해 어느 정도 나머지 두 근육이 자극되는 경우를 배제할 수 있다.<sup>8)</sup>

결론적으로, 소아에서 빠른 심박수와 짧은 혈류 거리로 인해 순환시간이 성인보다 짧으며, 일반적으로 근이완제의 발현시간도 빠른데다가, 유달리 빠른 발현시간을 갖는 rocuronium을 사용할 때, 모지내전근과 저작근의 단순연축 반응 소실 시간이 16초 내외로서, 성인에서 약 100초에 가까웠던 것에 비하면 매우 미미한 차이만 존재함을 알 수 있었다. 그러므로 소아에서는 장착이 번거로운 하악신경의 저작근 근이완 감시가 불필요하며, 척골신경에서만 근이완 감시를 하더라도 지연 없이 기관내 삽관의 적기를 결정할 수 있을 것으로 사료된다.

### 참 고 문 헌

1. Nelson JM, Morell RC, Butterworth JF 4th: Rocuronium versus succinylcholine for rapid-sequence induction using a variation of timing principle. *J Clin Anesth* 1997; 9: 317-20.
2. Kirkegaard-Nielsen H, Caldwell JE, Berry PD: Rapid tracheal intubation with rocuronium: a probability approach to determining dose. *Anesthesiology* 1999; 91: 131-6.
3. Wright PM, Caldwell JE, Miller RD: Onset and duration of rocuronium and succinylcholine at the adductor pollicis and laryngeal adductor muscles in anesthetized humans. *Anesthesiology* 1994; 81: 1110-5.
4. Puhlinger FK, Khuenl-Brady KS, Koller J, Mitterschiffthaler G: Evaluation of endotracheal intubating conditions of rocuronium (ORG 9426) and succinylcholine in outpatient surgery. *Anesth Analg* 1992; 75: 37-40.
5. Scheiber G, Ribeiro FC, Marichal A, Bredendiek M, Renzing K: Intubating conditions and onset of action after rocuronium, vecuronium, and atracurium in young children. *Anesth Analg* 1996; 83: 320-4.
6. McDonald PF, Sainsbury DA, Laing RJ: Evaluation of the onset time and intubation conditions of rocuronium bromide in children. *Anaesth Intensive Care* 1997; 25: 260-1.
7. Smith CE, Donati F, Bevan DR: Differential effects of pan-

- 
- curonium on masseter and adductor pollicis muscles in humans. *Anesthesiology* 1989; 71: 57-61.
8. De Mey JC, De Baerdemaeker L, De Laat M, Rolly G: The onset of neuromuscular block at the masseter muscle as a predictor of optimal intubating conditions with rocuronium. *Eur J Anaesthesiol* 1999; 16: 387-9.
  9. Fisher DM: Neuromuscular blocking agents in paediatric anaesthesia. *Br J Anaesth* 1999; 83: 58-64.
  10. Cooper R, Mirakhor RK, Clarke RS, Boules Z: Comparison of intubating conditions after administration of Org 9246 (rocuronium) and suxamethonium. *Br J Anaesth* 1992; 69: 269-73.
  11. Stoddart PA, Mather SJ: Onset of neuromuscular blockade and intubating conditions one minute after the administration of rocuronium in children. *Paediatr Anaesth* 1998; 8: 37-40.
  12. van den Broek L, Hommes FD, Nap HJ, Wierda JM: Rocuronium and mivacurium-induced neuromuscular block and intubating conditions: a comparison with vecuronium. *Eur J Anaesthesiol Suppl* 1995; 11: 27-30.
  13. Saddler JM, Bevan JC, Plumley MH, Donati F, Bevan DR: Potency of atracurium on masseter and adductor pollicis muscles in children. *Can J Anaesth* 1990; 37: 26-30.
  14. Meistelman C, Plaud B, Donati F: Rocuronium (ORG 9426) neuromuscular blockade at the adductor muscles of the larynx and adductor pollicis in humans. *Can J Anaesth* 1992; 39: 665-9.
  15. Woelfel SK, Brandom BW, Cook DR, Sarnier JB: Effects of bolus administration of ORG-9426 in children during nitrous oxide-halothane anesthesia. *Anesthesiology* 1992; 76: 939-42.
  16. Cheng CAY, Aun CS, Gin T: Comparison of rocuronium and suxamethonium for rapid tracheal intubation in children. *Paediatric Anaesthesia* 2002; 12: 140-5.
  17. Plumley MH, Bevan JC, Saddler JM, Donati F, Bevan DR: Dose-related effects of succinylcholine on the adductor pollicis and masseter muscles in children. *Can J Anaesth* 1990; 37: 15-20.
-