

5. Skeberis V, Simonis F, Andries E, Brugada P. (1993) Inappropriate sinus tachycardia after radiofrequency ablation of A-V nodal tachycardia: incidence and clinical significance. *Jam Coll Cardiol.* 1993; 21
6. Dusan Z Kocovic et al (1993) Alterations of Heart Rate and of Heart Rate Variability After Radiofrequency Catheter Ablation of Supraventricular Tachycardia. Delineation of Parasympathetic Pathways in the Human Heart. *Circulation*, Vol 88, No 4, Part 1
7. Mujović N, Grujić M, Mrdja S, Kocijancić A, Mujović N. (2011) The occurrence of new arrhythmias after catheter-ablation of accessory pathway: delayed arrhythmic side-effect of curative radiofrequency lesion? *Srp Arh Celok Lek.*;139(7-8):458-64.

Khảo sát đặc điểm huyết động của van nhân tạo Saint Jude ở vị trí van hai lá

Nguyễn Ngọc Hoàng Mỹ*, Hồ Huỳnh Quang Trí**

Viện Tim TP. Hồ Chí Minh**

Bệnh viện Đa khoa Trung ương Cần Thơ*

TÓM TẮT

Mở đầu: Cho đến nay chưa có nghiên cứu khảo sát các đặc điểm huyết động bình thường của van nhân tạo cơ học Saint Jude ở vị trí van hai lá trên người bệnh Việt Nam cách xa cuộc mổ thay van. Mục tiêu nghiên cứu là xác định các trị số bình thường về huyết động của van nhân tạo Saint Jude ở vị trí van hai lá ở người bệnh được phẫu thuật thay van tại Viện Tim TP. Hồ Chí Minh.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang tiến cứu. Đối tượng là những bệnh nhân đã thay van hai lá Saint Jude ít nhất 6 tháng sau mổ đang tái khám định kỳ tại khoa khám bệnh Viện Tim TP. Hồ Chí

Minh trong tình trạng lâm sàng ổn định. Các thông số huyết động của van hai lá Saint Jude được khảo sát gồm: Vmax (vận tốc tối đa của dòng máu qua van), Gmax (độ chênh áp tối đa qua van), Gmean (độ chênh áp trung bình qua van), PHT (thời gian nửa áp lực), EOA (diện tích lỗ van hiệu dụng), EOAI (chỉ số diện tích lỗ van hiệu dụng), tỉ số VTI và PPI (chỉ số hiệu dụng van).

Kết quả: Có 65 bệnh nhân (tuổi trung bình $46,6 \pm 9,1$, nam giới chiếm tỉ lệ 30,8%) được tuyển vào nghiên cứu. Kết quả đo các thông số huyết động như sau: Vmax $1,78 \pm 0,30$ m/s; Gmax $13,15 \pm 4,18$ mmHg; Gmean $4,92 \pm 1,72$ mmHg; PHT $85,39 \pm 16,12$ ms; EOA $1,78 \pm$

0,43 cm²; EOAI 1,16 ± 0,29 cm²/m²; tỉ số VTI 1,85 ± 0,49; PPI 0,47 ± 0,12. EOAI tính dựa vào phương trình liên tục giúp nhận diện 12 ca có bất tương xứng giữa van nhân tạo với bệnh nhân.

Kết luận: Nghiên cứu xác định được các trị số bình thường về huyết động của van hai lá Saint Jude trên người bệnh Việt Nam. Việc tính EOAI dựa vào phương trình liên tục là cần thiết nhằm phát hiện các trường hợp có bất tương xứng giữa van nhân tạo với bệnh nhân.

Từ khóa: Van hai lá; Van nhân tạo Saint Jude; Chỉ số diện tích lỗ van hiệu dụng.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ở người bệnh hẹp và/hoặc hở van 2 lá có chỉ định phẫu thuật, thay van nhân tạo được thực hiện khi van hai lá bị tổn thương quá nặng hoặc phức tạp không thể sửa được. Phẫu thuật thay van tim nhân tạo là một phương pháp điều trị hiệu quả, giúp cải thiện triệu chứng suy tim và kéo dài tuổi thọ của bệnh nhân (7,12). Van nhân tạo cơ học Saint Jude ra đời trong thập niên 1970 và hiện đang được dùng tại nhiều trung tâm phẫu thuật tim ở Việt Nam. Cho đến nay chưa có nghiên cứu khảo sát các đặc điểm bình thường về huyết động của van nhân tạo Saint Jude ở vị trí van hai lá ở người bệnh Việt Nam, để từ đó có thể phát hiện các trường hợp van hoạt động bất thường trong quá trình theo dõi sau phẫu thuật. Nghiên cứu dưới đây được thực hiện nhằm xác định các trị số bình thường về huyết động của van nhân tạo Saint Jude ở vị trí van hai lá ở người bệnh được phẫu thuật thay van tại Viện Tim TP. Hồ Chí Minh.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu mô tả cắt ngang tiến cứu. Đối tượng nghiên cứu là những bệnh nhân đã thay

van hai lá bằng van nhân tạo Saint Jude (gọi tắt là van hai lá Saint Jude) ít nhất 6 tháng sau mổ đang tái khám định kỳ tại khoa khám bệnh Viện Tim TP. Hồ Chí Minh trong tình trạng lâm sàng ổn định. Tiêu chuẩn loại trừ gồm: Thay van động mạch chủ nhân tạo đồng thời, bệnh nhân có hẹp và/hoặc hở van động mạch chủ mức độ vừa-nặng, phẫu thuật bắc cầu nối chủ-vành đồng thời, bệnh nhân có tật tim bẩm sinh kèm theo, bệnh nhân có tràn dịch màng phổi hoặc tràn dịch màng tim (khoảng trống siêu âm hơn 5 mm), bệnh nhân có biến chứng tắc mạch, rối loạn hoạt động van nhân tạo hoặc có chỉ định thay van lại trong vòng hai tháng sau thời điểm khảo sát. Thời gian thu thập số liệu là từ tháng 1/2014 đến hết tháng 6/2014.

Đồng thời với việc ghi nhận các số liệu nhân trắc và đặc điểm phẫu thuật, chúng tôi đánh giá kích thước các buồng tim, phân suất tống máu thất trái, áp lực động mạch phổi tâm thu và các thông số huyết động của van hai lá Saint Jude bằng siêu âm Doppler tim qua thành ngực. Máy siêu âm được dùng là máy Philips HD7, đầu dò 3,5 MHz. Phân suất tống máu thất trái được tính theo công thức Teicholz. Áp lực động mạch phổi tâm thu được tính theo công thức Bernouilli từ dòng hở van ba lá. Các thông số huyết động của van hai lá Saint Jude được khảo sát gồm: Vmax (vận tốc tối đa của dòng máu qua van), Gmax (độ chênh áp tối đa qua van), Gmean (độ chênh áp trung bình qua van), PHT (Pressure half time, là thời gian nửa áp lực), EOA (Effective orifice area, là diện tích lỗ van hiệu dụng), EOAI (EOA index, là chỉ số diện tích lỗ van hiệu dụng), tỉ số VTI (Velocity time integral - tích phân vận tốc thời gian) và PPI (Prosthesis performance index, là chỉ số hiệu dụng van).

PHT là thời gian cần thiết để độ chênh áp qua van hai lá Saint Jude giảm đi một nửa so với giá trị ban đầu (độ chênh áp qua van được đo bằng siêu âm Doppler liên tục trên mặt cắt 4 buồng từ mỏm).

EOA được tính bằng hai cách. Cách thứ nhất dựa vào PHT (công thức Hatle): $EOA_{(PHT)} = 220/PHT$. Cách thứ hai dựa vào phương trình liên tục: $EOA_{(PTLT)} = [(\text{Đường kính ĐRTT})^2 \times \pi \times VTI_{(ĐRTT)}] / [4 \times VTI_{(VHL)}]$, trong đó: Đường kính ĐRTT (đường kính đường ra thất trái) được đo ở mặt cắt cạnh ức trực dọc trong thì tâm thu; $VTI_{(ĐRTT)}$ là VTI dòng máu qua đường ra thất trái được đo bằng cách viên phổ Doppler xung ở mặt cắt 5 buồng từ mỏm; $VTI_{(VHL)}$ là VTI dòng máu qua van hai lá Saint Jude được đo bằng cách viên phổ Doppler liên tục ở mặt cắt 4 buồng từ mỏm. EOA được tính bằng cách chia EOA cho diện tích cơ thể. Bất tương xứng giữa van nhân tạo với bệnh nhân (prosthesis-patient mismatch) được định nghĩa là $EOAI \leq 0,9 \text{ cm}^2/\text{m}^2$.

Tỉ số VTI được tính bằng cách chia $VTI_{(VHL)}$ cho $VTI_{(ĐRTT)}$. PPI là tỉ số EOA chia cho GOA với GOA (Geometric orifice area) là diện tích hình học của van nhân tạo do nhà sản xuất cung cấp.

Phân tích thống kê: Các biến định tính được trình bày ở dạng tỉ lệ phần trăm. Các biến liên tục được trình bày ở dạng trung bình \pm độ lệch chuẩn. So sánh sự khác biệt của các thông số huyết động của van hai lá Saint Jude (là biến liên tục) tại thời điểm khảo sát tùy theo cỡ van bằng phân tích phương sai.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Có 65 bệnh nhân được thay van hai lá Saint Jude tại Viện Tim từ tháng 1/2014 đến

hết tháng 6/2014 thỏa các tiêu chuẩn chọn bệnh. Thời gian từ lúc phẫu thuật đến thời điểm khảo sát ngắn nhất là 6 tháng và dài nhất là 53 tháng, trung bình $24,7 \pm 11,6$ tháng. Đặc điểm của bệnh nhân được nêu trên bảng 1. Có 9 bệnh nhân (13,8%) được thay van cỡ 25, 40 bệnh nhân (61,5%) được thay van cỡ 27 và 16 bệnh nhân (24,6%) được thay van cỡ 29.

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân tham gia nghiên cứu ($n = 65$).

Tuổi trung bình (nhỏ nhất - lớn nhất)	46,6 \pm 9,1 (22 - 63)
Giới nam	20 (30,8%)
BMI (kg/m ²)	22,2 \pm 3,0 (16,2 - 30,4)
BSA (m ²)	1,5 \pm 0,1 (1,3 - 2,1)
Kiểu tổn thương van hai lá	
Hẹp đơn thuần hoặc chủ yếu	38 (58,5%)
Hở đơn thuần hoặc chủ yếu	6 (9,2%)
Hẹp kèm hở	21 (32,3%)
Phẫu thuật	
Thay van hai lá đơn thuần	15 (23,1%)
Thay van hai lá + lấy huyết khối nhĩ trái	1 (1,6%) 47 (72,3%)
Thay van hai lá + sửa van ba lá	2 (3,0%)
Thay van hai lá + lấy huyết khối nhĩ trái + sửa van ba lá	

Kích thước các buồng tim, phân suất tổng máu thất trái và áp lực động mạch phổi tâm thu đo bằng siêu âm tim được nêu trên bảng 2. Các thông số huyết động của van hai lá Saint Jude được nêu trên bảng 3. Cỡ van càng lớn thì Gmean càng thấp và EOA càng lớn, tuy nhiên sự khác biệt về các thông số này giữa các cỡ van không đạt mức có ý nghĩa thống kê. Cụ thể Gmean cỡ van 25 là 5,62 mmHg, cỡ van 27 là 4,90 mmHg và cỡ van 29 là 4,59 mmHg. EOA cỡ van 25 là 1,54 cm², cỡ van 27 là 1,80 cm² và cỡ van 29 là 1,89 cm².

Số ca có bất tương xứng giữa van nhân tạo với bệnh nhân là 0 nếu dựa vào EOAI đo bằng PHT và 12 (18,8%) nếu dựa vào EOAI đo bằng phương trình liên tục. 12 ca có bất tương xứng giữa van nhân tạo với bệnh nhân gồm 2 ca được thay van cỡ 25, 8 ca được thay van cỡ 27 và 2 ca được thay van cỡ 29. So với nhóm không có bất tương xứng giữa van nhân tạo với bệnh nhân, nhóm có tình trạng này có Gmean cao hơn ($6,03 \pm 1,81$ mmHg so với $4,69 \pm 1,63$ mmHg; $P = 0,01$), PHT dài hơn ($94,7 \pm 26,6$ ms so với $83,6 \pm 12,8$ ms; $P = 0,04$) và tỉ số VTI lớn hơn ($2,51 \pm 0,45$ so với $1,71 \pm 0,37$; $P < 0,01$).

Bảng 2. Kích thước các buồng tim, phân suất tống máu thất trái và áp lực động mạch phổi tâm thu đo bằng siêu âm tim.

Đường kính thất trái cuối tâm trương (mm)	$43,3 \pm 6,8$ (31,8 - 63,0)
Đường kính thất trái cuối tâm thu (mm)	$28,7 \pm 5,9$ (19,8 - 51,7)
Đường kính nhĩ trái (mm)	$47,6 \pm 10,5$ (24,0 - 80,0)
Phân suất tống máu thất trái (%)	$62,8 \pm 9,1$ (36,9 - 81,0)
Áp lực động mạch phổi tâm thu (mmHg)	$28,0 \pm 6,2$ (16 - 48)

Bảng 3. Các thông số huyết động của van hai lá Saint Jude.

Vmax (m/s)	$1,78 \pm 0,30$ (1,03 - 2,51)
Gmax (mmHg)	$13,15 \pm 4,18$ (5,65 - 25,10)
Gmean (mmHg)	$4,92 \pm 1,72$ (2,34 - 10,90)
PHT (ms)	$85,39 \pm 16,12$ (56,7 - 158,2)
EOA _(PHT) (cm ²)	$2,65 \pm 0,44$ (1,39 - 3,88)
EOAI _(PHT)	$1,74 \pm 0,36$ (0,99 - 2,75)
PPI _(PHT)	$0,71 \pm 0,14$ (0,45 - 1,07)
EOA _(PTLT) (cm ²)	$1,78 \pm 0,43$ (0,80 - 2,88)
EOAI _(PTLT)	$1,16 \pm 0,29$ (0,57 - 1,92)
PPI _(PTLT)	$0,47 \pm 0,12$ (0,26 - 0,82)
Tỉ số VTI	$1,85 \pm 0,49$ (0,95 - 3,34)

BÀN LUẬN

Hiện nay có tình trạng khá phổ biến là các bác sĩ khám nghiệm bằng siêu âm Doppler tim cho bệnh nhân được thay van nhân tạo thường chỉ ghi nhận các số đo thông thường (kích thước các buồng tim, phân suất tống máu thất trái, áp lực động mạch phổi tâm thu) và tường trình một số thông tin chính liên quan với van nhân tạo như độ chênh áp qua van (Gmax, Gmean) và sự hiện diện hay không của hở cạnh vòng van. Nguyên nhân chính của việc khám nghiệm tương đối sơ sài này là tình trạng thiếu thông tin về các thông số huyết động của các loại van nhân tạo, nhất là ở người bệnh Việt Nam. Nghiên cứu của chúng tôi lần đầu tiên cung cấp những thông số huyết động chi tiết của van hai lá Saint Jude ở người bệnh Việt Nam. Chúng tôi chọn những bệnh nhân đã qua ít nhất 6 tháng sau mổ vì thường từ thời điểm này cấu trúc và chức năng tim đã hoàn toàn ổn định. Cho đến nay chỉ có tác giả Vũ Quỳnh Nga báo cáo các thông số huyết động khi theo dõi dài hạn van nhân tạo cơ học ở vị trí van hai lá ở người bệnh Việt Nam, tuy nhiên loại van này là Sorin Bicarbon (13). Đối với van nhân tạo cơ học Saint Jude, tác giả Nguyễn Hồng Hạnh có báo cáo kết quả khảo sát các thông số huyết động, tuy nhiên nghiên cứu được thực hiện rất sớm, trung bình 14 ngày sau mổ (6).

Gmean là thông số thường được đo nhất trong thực hành. Trong nghiên cứu này chúng tôi nhận thấy Gmean trung bình là 4,92 mmHg, tối đa là 10,9 mmHg và không có tương quan có ý nghĩa giữa cỡ van với Gmean. Điều này cũng phù hợp với kết quả của các nghiên cứu của Panidis (8), Habib (4), Badano (1), Bitar (2), Malouf (5) và Blauwet (3). Theo khuyến cáo 2009 về cách đánh giá van tim nhân tạo

của Hội Siêu âm tim Hoa Kỳ, phải nghĩ đến khả năng có hẹp có ý nghĩa của van hai lá nhân tạo khi Gmean cao hơn 10 mmHg (14). Tuy nhiên cũng theo khuyến cáo này, những trị số cao ở mức 10-12 mmHg đã được báo cáo với van Saint Jude hoạt động bình thường, vì vậy cần so sánh các trị số của từng bệnh nhân qua nhiều lần khảo sát theo thời gian (14). $EOA_{(PTLT)}$ là thông số huyết động được nhiều tác giả đánh giá là có giá trị hơn Gmean (2,3,5). $EOA_{(PTLT)}$ trong nghiên cứu của chúng tôi trung bình là $1,78 \pm 0,43 \text{ cm}^2$. Kết quả này cũng tương tự kết quả được báo cáo bởi Bitar (2), Malouf (5) và Blauwet (3) nhưng lại lớn hơn kết quả của tác giả Nguyễn Hồng Hạnh ($1,16 \pm 0,27 \text{ cm}^2$) (6). Chúng tôi cho rằng thời điểm khảo sát sau mổ có thể giải thích cho sự khác biệt về kết quả này vì như đã đề cập ở trên, tác giả Nguyễn Hồng Hạnh khảo sát bệnh nhân rất sớm sau mổ.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận 12 trường hợp bất tương xứng giữa van nhân tạo với bệnh nhân, xảy ra với cả 3 cỡ van 25, 27 và 29. Các trường hợp này chỉ phát hiện được khi tính $EOAI_{(PTLT)}$ ($EOAI$ dựa vào phương trình liên tục). Bất tương xứng giữa van hai lá

nhân tạo với bệnh nhân lần đầu tiên được mô tả bởi Rahimtoola và Murphy (10). Tình trạng này có ảnh hưởng xấu đến tiên lượng dài hạn của bệnh nhân mà điều được ghi nhận rõ nhất là sau mổ áp lực động mạch phổi của bệnh nhân có tình trạng này giảm chậm hơn và ít hơn so với bệnh nhân không có tình trạng này (9,11). Từ kết quả nghiên cứu, chúng tôi đề xuất nên tính $EOAI_{(PTLT)}$ một cách thường qui khi khảo sát bằng siêu âm tim Doppler bệnh nhân được thay van hai lá nhân tạo.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 65 bệnh nhân mang van hai lá nhân tạo Saint Jude hoạt động bình thường tại Viện Tim TP. Hồ Chí Minh, chúng tôi tính được trị số trung bình cùng với khoảng dao động của các thông số huyết động như trên bảng 3. Chúng tôi cho rằng ngoài việc tính Gmean như vẫn được thực hiện lâu nay, cần tính thêm các thông số huyết động khác, đặc biệt là $EOAI_{(PTLT)}$ nhằm phát hiện các trường hợp có bất tương xứng giữa van nhân tạo với bệnh nhân và có kế hoạch theo dõi chặt chẽ các trường hợp này.

ABSTRACT

Evaluation of hemodynamic characteristics of the Saint Jude prosthetic heart valve in the mitral position

Background: Until recently, there were few data on the hemodynamic characteristics of the Saint Jude prosthetic heart valve in the mitral position in Vietnamese patients. The objective of this study was to define the normal values of hemodynamic parameters of the Saint Jude valve in the mitral position in patients operated at the Heart Institute of Ho Chi Minh city.

Methods: Prospective observational study in patients who had mitral valve replacement with the Saint Jude valve at least 6 months before and who were in stable clinical condition. The following hemodynamic parameters were studied: Vmax (maximal velocity of transmitral flow), Gmax (maximal transmitral gradient), Gmean (mean transmitral gradient), PHT (pressure half time), EOA (effective orifice area), EOAI (effective orifice area index), VTI ratio, and PPI (prosthesis performance index).

Results: 65 patients (mean age 46.6 ± 9.1 , male 30,8%) were included in the study. The values were as follow: Vmax 1.78 ± 0.30 m/s; Gmax 13.15 ± 4.18 mmHg; Gmean 4.92 ± 1.72 mmHg; PHT 85.39 ± 16.12 ms; EOA 1.78 ± 0.43 cm²; EOAI 1.16 ± 0.29 cm²/m²; VTI ratio 1.85 ± 0.49 ; PPI 0.47 ± 0.12 . Based on the EOAI calculated with the continuity equation, we identified 12 patients with prosthesis-patient mismatch.

Conclusion: Our study defined the normal values for hemodynamic parameters of the Saint Jude valve in the mitral position in Vietnamese patients. Calculation of EOAI with the continuity equation is necessary to identify patients with prosthesis-patient mismatch.

Keywords: Mitral valve; Saint Jude prosthetic heart valve; Effective orifice area index

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Badano L, Carratino L, De Gaetano G, et al.** Doppler echocardiographic evaluation of the new mechanical bileaflet Sorin Bicarbon valve prosthesis compared with St Jude Medical. *G Ital Cardiol* 1994;24:733-743.
2. **Bitar JN, Lechin ME, Salazar G, Zoghbi WA.** Doppler echocardiographic assessment with the continuity equation of St Jude Medical mechanical prostheses in the mitral valve position. *Am J Cardiol* 1995;76:287-293.
3. **Blauwet LA, Malouf JF, Connolly HM, et al.** Comprehensive hemodynamic assessment of 368 normal St Jude Medical mechanical mitral valve prostheses based on early postimplantation echocardiographic studies. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:381-389.
4. **Habib G, Benichou M.** Contribution of Doppler echocardiography in the evaluation of normal and monitoring of normal and pathologic mitral valve prosthesis. *Arch Coeur Vaiss* 1990;83:469-477.
5. **Malouf JF, Ballo M, Connolly HM, et al.** Doppler echocardiography of 119 normal-functioning St Jude Medical mitral valve prostheses: A comprehensive assessment including time-velocity integral ratio and prosthesis performance index. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:252-256.

6. **Nguyễn Hồng Hạnh.** Nghiên cứu hoạt động bình thường của van hai lá nhân tạo loại Saint Jude Masters trên siêu âm Doppler tim. Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú bệnh viện, Trường Đại học Y Hà Nội, 2005.
7. **Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al.** 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2014;129:e1-e308.
8. **Panidis IP, Ross J, Mintz GS.** Normal and abnormal prosthetic valve function as assessed by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:317-326.
9. **Pibarot P, Dumesnil JG.** Prosthesis-patient mismatch: definition, clinical impact, and prevention. *Heart* 2006;92:1022-1029.
10. **Rahimtoola SH, Murphy E.** Valve prosthesis-patient mismatch: a long-term sequel. *Br Heart J* 1981;45:331-335.
11. **Rahimtoola SH.** Choice of prosthetic heart valve in adults: an update. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2413-2426.
12. **Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al.** Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). The Joint Task Force on the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2012;33:2451-2496.
13. **Vũ Quỳnh Nga.** Nghiên cứu một số thông số về huyết động và chức năng tim bằng siêu âm Doppler ở bệnh nhân phẫu thuật thay van hai lá Sorin Bicarbon. Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội, 2013.
14. **Zoghbi WA, Chambers JB, Dumesnil JG, et al.** Recommendations for evaluation of prosthetic valves with echocardiography and Doppler ultrasound. A report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Task Force on Prosthetic Valves. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:975-1014.