

## 백서에서 제 5, 6번 요추신경의 결찰에 의하여 유발된 작열통성 통증에 대한 Ketamine의 치료효과

충남대학교 의과대학 마취과학교실 및 청주 김태현의원\*

이 원 형 · 한 능 희 · 김 태 현\*

= Abstract =

### Effects of Ketamine on the Causalgiform Pain Produced by the Tight Ligation of L5, L6 Spinal Nerves in the Rat

Won Hyung Lee, M.D., Neung Hee Han, M.D. and Tae Heon Kim, M.D.\*

Department of Anesthesiology, College of Medicine, Chungnam National University,  
Taecheon and Kim Tae Heon Clinic, Cheongju\*, Korea

We produced the causalgiform pain by the tight ligation of L5 and L6 spinal nerves in the adult rats. To evaluate the effect of ketamine – noncompetitive NMDA(N-methyl-D aspartate) antagonist – on the causalgiform pain, we tested the changes of; withdrawal sensitivity to the innocuous mechanical stimulation of Von Frey hair 2.35 g(mechanical allodynia); withdrawal frequency to the cold stimulation of acetone(cold allodynia); and total withdrawal time(second) to the cold(4°C) plate stimulation(cold hyperalgesia) after the administration of 1 mg, 3 mg, 10 mg/kg ketamine. The results were as follows:

- 1) Cold hyperalgesia was significantly reduced( $p < 0.05$ ) by 1 mg, 3 mg, 10 mg/kg ketamine.
- 2) Cold allodynia and mechanical allodynia was significantly reduced( $p < 0.05$ ) by 10 mg/kg ketamine.

Above results suggest a therapeutic utility of ketamine in treatment of causalgia – especially, cold hyperalgesia.

**Key Words:** Causalgiform pain, Ketamine, Allodynia, Hyperalgesia

### 서 론

반복적인 조직손상과 말초신경 손상에 의해서 초래되는 작열통(neuropathic pain, causalgia)은 자발통과 유발통의 2가지 특징적인 증상을 가지고 있는데 자발통은(spontaneous pain, ongoing pain) 수용체에 대한 자극없이 지속적인 작열감을 호소하는 상태를 말하며 유발통(evoked pain)이라함은 무해한 기계적 자극, 냉각자극 등 정상상태에서 통증을 유발하지 않

는 자극에 의해서 통증을 느끼는 이질통(allodynia)과 정상상태에서 통증을 유발할 수 있는 자극에 대하여 과도한 통증반응을 나타내는 통각과민(hyperalgesia)을 말한다.

이러한 작열통이 유발되는 기전에 대한 최근 연구에 의하면 통증이 전달되는 경로중 척수 후각에서 통증을 전달하는 신경전달물질인 substance P, CGRP(calcitonin gene related peptide), 흥분성 아미노산(excitatory amino acid)등이 NMDA(N-methyl-D-aspartate) 수용체를 활성화시켜 흥분성 독작용

(excitotoxicity)을 유발하여 통각과민 등의 증상을 초래하는 것으로 알려져 있다<sup>1)</sup>. 1990년대 최근의 보고에 의하면 NMDA 수용체가 척추시상로(spinothalamic tract)을 통한 유해한 통증 자극의 전달과 또한 유해한 자극에 의해서 유발된 통각과민에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있으며<sup>2,3)</sup>, 비상경적 NMDA 길항제인 ketamine과 dextrophan이 좌골신경을 느슨하게 결찰하는 방법으로 유발된 작열통에서 열자극에 의한 통각과민과 자발통을 감소시켰다고 보고 되었다<sup>4,5)</sup>.

이에 저자들은 비상경적 NMDA 길항제인 ketamine을 이용하여 작열통의 특징중 기계적 이질통(mechanical allodynia), 냉각 이질통(cold allodynia), 냉통각과민(cold hyperalgesia)등의 유발통에 대하여 ketamine이 어떠한 변화를 초래하는지 관찰하고자 본 실험을 실시하였다.

### 실험대상 및 방법

#### 1) 실험대상

백서 Sprague-Dawley(120~200 gm) 수컷 19마리를 사용하여 수술후 7일부터 3일 간격으로 작열통성 통증의 정도를 측정하여 그중 반응이 우수한 10마리를 선택하여 실험대상으로 하였다.

#### 2) 실험방법

작열통의 특징중 기계적 이질통, 냉각 이질통, 냉통각과민 등의 유발통에 대하여 ketamine의 치료효과를 관찰하였다.

(1) 작열통성 통증 유발: 2.5% enflurane과 50% N<sub>2</sub>O 4 L/min을 투명한 plastic 상자에 투여하여 plastic상자 안의 백서에 마취를 도입한 후 백서를 정위 수술대(stereotaxic frame)에 복와위로 고정하였다. 이와 전<sup>6)</sup>의 방법으로 작열통을 유발하였는데 간략하면 1.5% enflurane과 65% N<sub>2</sub>O 1 L/min으로 마취시키면서 좌측방척추(paravertebral) 근육을 절개하고 좌측 제 6번 요추 횡돌기와 장골을 노출시키고 제 6번 요추 횡돌기와 장골요추 인대(iliolumbar ligament)를 제거하고 제 5, 6번 좌측 요추신경을 6/0 비단실로 견고하게 결찰한 후 봉합하였다. 수술전과 직후에 20 mg cefamandol을 근육하고 발바닥에 대

한 불필요한 자극을 줄이기 위하여 동물 사육통에 부드러운 깔집을 깔아 사육하였다.

(2) 작열통성 통증 측정: 냉통각과민 현상과 기계적 이질통, 냉각 이질통 등을 관찰하였다.

냉통각과민 반응의 측정은 표면온도가 4°C로 일정하게 유지되는 냉각판(cold plate)위에 백서를 5분간 안정시킨 후에 다시 5분동안 통증으로 인하여 백서가 발바닥을 들고 있는 시간의 총합을 측정하였다. 좌골신경 결찰후 정상상태보다 백서가 발바닥을 들고 있는 시간이 증가될 때를 냉통각과민 현상이 유발되었다고 간주하였다.

기계적 자극에 대한 이질통과 냉각 자극에 대한 이질통의 측정도 이와 전<sup>6)</sup>의 방법에 의하였다. 기계적 이질통은 구부러질 때 압력이 2.35 g이 되도록 제작된 Von Frey hair(Semmes-Weinstein monofilament, USA)를 사용하여 백서 제 3, 4, 5번 중족지골관절(metatarsophalangeal joint)과 발바닥을 각각 2~3초에 5번씩 자극하여 자극에 대한 회피반응을 측정하고 자극을 가한 4개 부위 중에 반응성적이 우수한 2개 부위를 선택하여 2개 부위의 총 자극 횟수 10회에 대한 회피반응을 백분율로 나타내었다. 회피반응은 자극시 발바닥을 들거나, 핥거나, 털거나, 도망가는 현상을 양성반응으로 간주하였다.

냉각 이질통은 5분 간격으로 좌우 발바닥에 각각 5회씩 acetone을 접촉시켜 약 5초동안 acetone이 증발하면서 유발되는 표면온도 감소에 대한 백서의 회피반응을 측정하여 백분율을 구하였으며 회피반응의 양성은 Von Frey hair 검사와 같은 기준을 적용하였다.

(3) 작열통성 통증에 대한 ketamine의 치료효과 측정: ketamine을 투여하기전의 반응을 대조치로 하여 ketamine을 투여후 10분후와 90분후에 자극에 대한 반응을 각각 측정하여 대조치와 비교하였다. 투여한 ketamine의 용량은 백서에서 ketamine의 마취용량인 20~40 mg/kg의 1/2 용량인 10 mg/kg와 10 mg/kg의 1/3용량인 3 mg/kg을 각각 근육주사하였으며 냉통각과민에 대한 반응에 대하여는 1 mg/kg의 용량도 실시하였다.

(4) 통계처리: ketamine 투여전과 투여후 회피반응의 변화를 투여전을 기준으로 하여 투여후 10분과 90분의 회피반응을 비교하여 paired T test로 유의

성을 검정하였으며  $p < 0.05$ 를 유의한 차이가 있는 것으로 판정하였다.

### 3) 실험결과

(1) 냉통각과민 유발과 냉통각과민에 대한 ketamine의 치료효과: 냉통각자극에 대한 회피반응은 요추신경 결찰전에 좌측발에서  $1.0 \pm 0.4$ 초(mean  $\pm$  SE)이었으며 좌측 요추신경 결찰후(ketamine 투여전)에 각각  $10.5 \pm 4.1$ 초(1 mg/kg ketamine 투여시),  $8.3 \pm 3.5$ 초(3 mg/kg ketamine 투여시),  $10.0 \pm 3.2$ 초(10 mg/kg ketamine 투여시)(Fig. 1)로 유의하게( $p < 0.05$ ) 회피반응 시간이 증가되어 좌측발에서 냉통각과민 현상이 유발되었음을 알 수 있었으며 우측 발에서는 특이한 변화를 보이지 않았다.

좌측발의 냉통각과민 현상에 대한 ketamine의 치료효과를 살펴보면 1 mg/kg ketamine 투여시에는 투여전  $10.5 \pm 4.1$ 초에서 투여후 10분에  $2.9 \pm 2.2$ 초, 90분에  $2.4 \pm 1.6$ 초, 3 mg/kg ketamine 투여시에는 투여전  $8.3 \pm 3.5$ 초에서 투여후 10분에  $4.8 \pm 3.3$ 초, 90분에  $3.1 \pm 1.0$ 초로 투여후 10분과 90분에 투여전에

비하여 유의하게( $p < 0.05$ ) 회피반응 시간이 감소되었다(Fig. 1). 10 mg/kg ketamine 투여시에는 투여전  $10.0 \pm 3.2$ 초에서 투여후 10분에  $2.3 \pm 1.0$ 초, 90분에는  $7.6 \pm 2.4$ 초로 투여후 10분에 유의한( $p < 0.05$ ) 감소를 보였다.

(2) 기계적 이질통에 대한 ketamine의 치료효과: 무통자극인 von Frey 자극에 의하여<sup>6)</sup> 요추신경 결찰후(ketamine 투여전) 좌측발에서  $48.9 \pm 8.4\%$ (3 mg/kg ketamine 투여시),  $79.0 \pm 5.0\%$ (10 mg/kg ketamine 투여시)로 회피반응이 증가하여 기계적 이질통이 유발되었다. 기계적 이질통에 대한 ketamine의 치료효과는 3 mg/kg ketamine 투여시에는 투여전  $48.9 \pm 8.4\%$ 에서 투여후 10분에  $37.8 \pm 6.4\%$ , 90분에  $48.8 \pm 3.1\%$ 로 유의한 변화를 초래하지 않았으나 10 mg/kg ketamine 투여시에 투여전  $79.0 \pm 5.0\%$ 에서 투여후 10분에  $56.0 \pm 6.9\%$ , 90분에  $69.0 \pm 6.6\%$ 로 투여후 10분에 유의한( $p < 0.05$ ) 감소를 보였다(Fig. 2).

(3) 냉각 이질통에 대한 ketamine의 치료효과: 무통자극인 acetone에 의하여<sup>6)</sup> 요추신경 결찰후(ketamine 투여전) 좌측발에서  $40.0 \pm 12.6\%$ (3 mg/

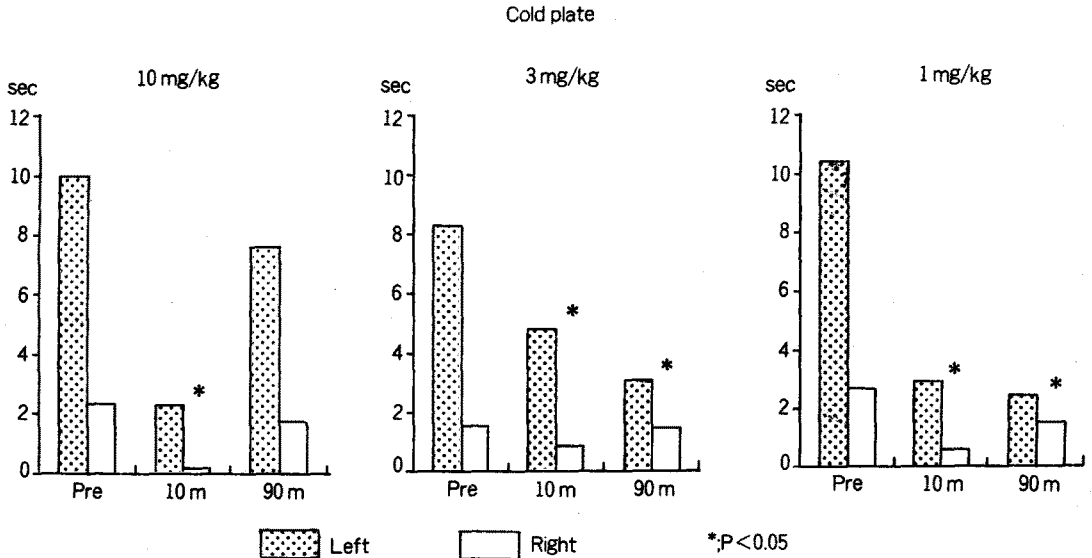
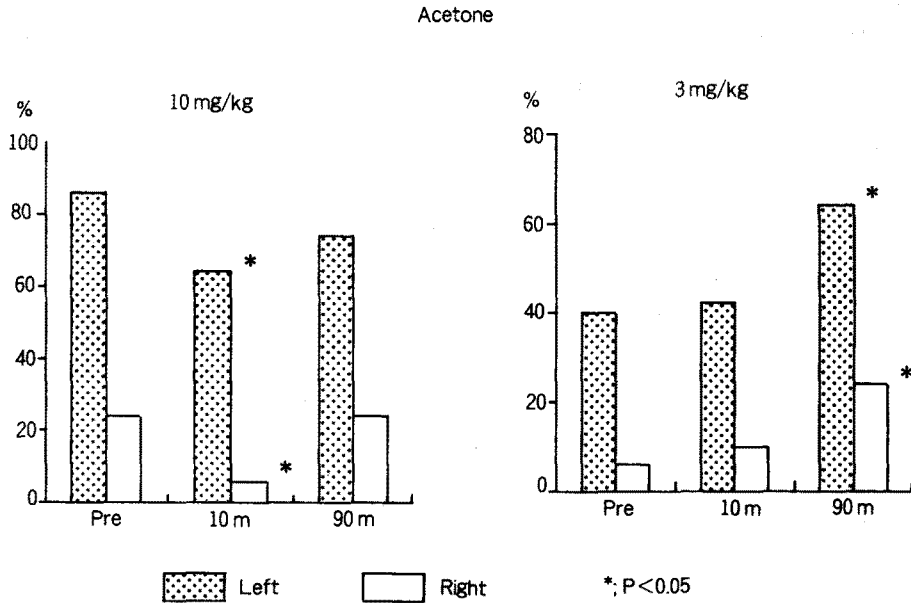
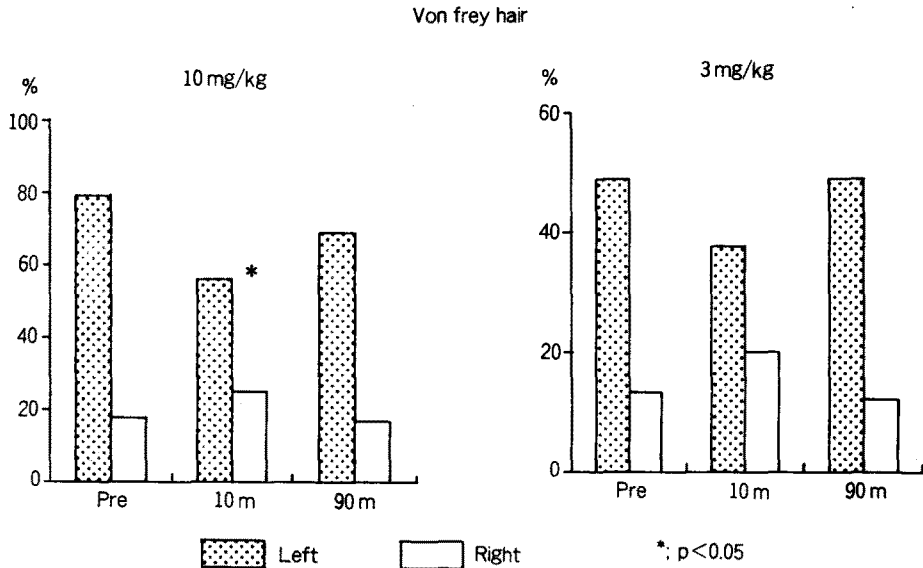


Fig. 1. Changes of total withdrawal interval(second) to the cold(4°C) plate stimulation(cold hyperalgesia) after administration of ketamine. Cold hyperalgesia was reduced significantly by 1 mg, 3 mg, 10 mg/kg ketamine. Pre; before administration of ketamine, 10(90)m; 10(90) minutes after administration of ketamine.



**Fig. 2.** Changes of withdrawal frequency to the cold stimulation of acetone(cold allodynia) after administration of ketamine. Cold allodynia was reduced significantly by 10 mg/kg ketamine. Pre; before administration of ketamine, 10(90)m; 10(90) minutes after administration of ketamine.



**Fig. 3.** Changes of withdrawal sensitivity to the innocuous mechanical stimulation of Von Frey hair 2.35 gm (mechanical allodynia) after administration of ketamine. Mechanical allodynia was reduced significantly by 10 mg/kg ketamine. Pre; before administration of ketamine, 10(90)m; 10(90) minutes after administration of ketamine.

kg ketamine 투여시),  $86.0 \pm 5.2\%$  (10 mg/kg ketamine 투여시)로 회피반응이 증가하여 냉각 이질통이 유발되었다. 냉각 이질통에 대한 ketamine의 치료효과는 좌측발에서 3 mg/kg ketamine 투여시에는 투여전  $40.0 \pm 12.6\%$ 에서 투여후 10분에  $42.0 \pm 7.6\%$ , 90분에  $64.0 \pm 9.3\%$ 로 투여후 90분에 유의한 ( $p < 0.05$ ) 증가를 보인 반면 10 mg/kg ketamine 투여시에 투여전  $86.0 \pm 5.2\%$ 에서 투여후 10분에  $64.0 \pm 9.3\%$ , 90분에  $74.0 \pm 7.9\%$ 로 투여후 10분에 유의한 ( $p < 0.05$ ) 감소를 보였다(Fig. 3). 우측발에서도 10 mg/kg ketamine 투여시 투여전  $24.0 \pm 7.2\%$ 에서 투여후 10분에  $6.0 \pm 3.0\%$ 로 유의한 ( $p < 0.05$ ) 감소를 보였다.

## 고 찰

작열통은 Bonica<sup>7)</sup>에 의하면 ① 신경손상에 의하여 통증이 유발되며 ② 통증의 성격은 지속적이고 심한 타는 듯한 증상을 호소하고 이질통과 통각과민을 특징을 가지며 ③ 혈관운동 이상과 발한 이상 및 위축증을 보이고 ④ 교감신경 차단에 의하여 통증 및 통증과 연관된 모든 증상이 완화되는 특징을 가지고 있다고 하였다.

그러므로 실험적으로 유발된 작열통성 통증의 치료효과를 관찰하는데는 이질통과 통각과민의 방법이 자주 사용되고 있다. 이질통이라 함은 세계 통증 연구 학회(International Association for the Study of Pain, IASP)의 분류학에 의하면 정상적인 상태에서는 통증을 유발할 수 없는 자극으로 통증이 유발되는 상태를 의미한다. 이러한 이질통을 객관적으로 증명할 수 있는 방법은 구부러질 때의 압력이 일정한 Von Frey hair를 사용하여 정상적인 상태에서는 통증을 유발하지 않은 일정한 압력으로 자극을 가하였을 때 유발된 통증에 의한 회피반응을 정량화(quantification)하는 방법이 가장 많이 사용된다<sup>10~13)</sup>. 이외에 차가운 금속판이나 무통성의 기계적 자극<sup>9)</sup>을 가하여 회피반응을 측정하기도 한다. 통각과민 반응이라 함은 정상적으로 통증을 유발할 수 있는 자극에 대한 증가된 통증 반응이나 통증을 유발하는 역치가 감소된 상태를 의미한다. 사람에서 정상적으로 냉각자극에 대한 통증역치는  $15^\circ\text{C}$ 이며 온각자극에 대한 통증 역치는  $45^\circ\text{C}$ 이므로  $15^\circ\text{C}$  이하나  $45^\circ\text{C}$  이상의 자극에 대한

회피반응을 측정하거나 온각자극에 대한 회피반응의 역치가 감소되는 정도를 관찰하는 방법으로 통각과민 반응을 증명한다<sup>9~13)</sup>. 냉각자극은 일정한 온도를 유지할 수 있도록 고안된 냉각판을 이용하며 온각자극은 방사열을 한 곳으로 모으거나<sup>9,12,13)</sup> CO<sub>2</sub> laser에서 발생하는 적외선을 이용하여 유리판에 뚫린 구멍을 통하여 자극하는 방법이 사용된다<sup>10,11)</sup>.

작열통이 유발된 실험동물에서 신경전달물질의 변화를 살펴보면 통증이 전달되는 경로 중 척수 후각에서 통증을 전달하는 신경전달물질인 substance P, CGRP, 흥분성 아미노산 등이 NMDA 수용체를 활성화시켜 흥분성 독작용을 유발하여 통각과민 등의 증상을 초래하는 것으로 알려져 있다<sup>1)</sup>. 1989년 Yaksh<sup>8)</sup>는 glycine 길항제인 strychnine을 척수강내에 투여하여 유발된 지각과민에 glutamate 길항제를 척수강에 투여함으로써 약물용량에 비례하여 지각과민이 감소됨을 관찰하였고 감소되는 정도는 morphine 투여시보다 더 효과적이었다고 보고하였으며 이후 작열통을 유발하는 동물모델의 개발과 더불어 작열통성 통증과 NMDA 수용체간의 여러 연구가 수행되었다. Garrison 등<sup>2)</sup>은 NMDA 길항제인 MK-801을 투여하여 온각 통각과민의 유발과 척수 후각의 면역조직화적(immunohistochemical) 변화를 관찰하였는데 작열통성 통증이 유발된 동측의 척수 후각에서 substance P의 감소를 관찰하였다. 또한 MK-801의 전투여로 약물의 용량에 비례하여 온각 통각과민이 감소된 반면 substance P의 감소는 예방할 수 있다고 하여 흥분성 아미노산과 substance P와의 관계를 관찰하였는데, 이것은 NMDA 수용체가 활성화 되었을 때 substance P를 함유하는 interneuron을 목표로 하는 것으로 추정할 수 있다고 주장하였다.

작열통성 통증시 유발되는 온각 통각과민과 NMDA 길항제와의 관계를 살펴보면 Mao 등<sup>3)</sup>은 작열통성 통증에 NMDA 길항제와 비NMDA 길항제의 효과를 비교하였는데 NMDA 길항제와 비NMDA 길항제를 온각 통각과민을 유발하는 수술 전후에 척수강내 투여하여 온각 통각과민을 감소시킬 수 있음을 보고하였다. Mao 등<sup>4)</sup>과 Tal과 Bennett<sup>5)</sup>은 NMDA 길항제인 ketamine과 dextrophan을 좌골 신경을 느슨하게 결찰하는 방법으로 유발된 작열통성 통증에 투여하여 자발통과 온각 통각과민을 감소시킬

수 있다고 하였다.

기계적 이질통과 NMDA 길항제와의 관계를 살펴 보면 Yaksh<sup>8)</sup>는 glycine 길항제인 strychnine을 척수강내 투여하였을 때 경미한 접촉자극(light tactile stimulation)에 대한 지각과민이 유발되며 유발된 지각과민에 NMDA 길항제인 MK-801, AP-5, ketamine를 척수강내 투여하여 지각과민이 감소됨을 보고 하였다. Dougherty와 Willis<sup>14,15)</sup>는 미세전기영동(microelectrophoresis) 방법을 이용하여 기계적 자극에 대한 척추의 척수신경로 신경원(neuron)의 방전(discharge)에 대한 약물의 효과를 관찰하는 실험에서 glutamate와 NMDA는 무해한 brushing 자극에 대한 반응을 증가시키지만 NMDA 길항제인 AP-7은 가끔 반응을 감소시킨다고 하였다. 또한, capsaicin을 피내(intradermal)로 주입하여 이질통의 증상이 포함된 통각과민을 유발하고 통각과민에 대하여 NMDA, glutamate, aspartate, kainate, quisqualate 등의 흥분성 아미노산을 척수 후각에 주입하여 척수신경로 세포를 포함한 척수 후각 세포의 감각 현상을 증가시킬 수 있다고 보고하였다. 이러한 보고는 기계적 이질통에 대한 간접적인 NMDA 길항제의 효과를 제시하고 있다고 사료된다.

본 실험은 백서 제 5, 6 요추신경을 견고하게 결찰하는 방법으로 작열통의 특징인 기계적 이질통(Von Frey hair 자극), 냉각 이질통(acetone 자극), 냉통각과민(냉각판 자극)을 유발하였고 NMDA 길항제인 ketamine을 투여하여 유발된 작열통성 통증의 각 부분에 대한 차단효과를 관찰하였다. 냉통각과민에 대한 ketamine의 차단효과는 매우 우수하여 ketamine에 의한 백서 마취용량 20~40 mg/kg의 1/20~1/40인 1 mg/kg로도 매우 우수한 통증감소를 보였고 3 mg, 10 mg/kg에서도 유의한 차단효과를 보인 반면에 기계적 이질통, 냉각 이질통에 대한 ketamine의 차단효과는 10 mg/kg에서만 통증이 유의하게 감소되었다. 이러한 실험결과는 이질통보다 통각과민의 유발과정에서 NMDA 수용체가 더 많이 관여하는 것으로 추정될 수 있으며 ketamine을 사용한 작열통 치료의 임상적인 시도에서도 통각과민을 주로 호소하는 환자에서 ketamine이 유용하게 사용될 수 있다고 사료된다.

## 결 론

백서(Sprague-Dawley, N=19)를 이용하여 좌측 제 5 번과 6 번 요추신경을 견고하게 결찰하는 방법으로 작열통성 통증을 유발하고 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg의 ketamine을 투여하여 기계적 이질통(Von Frey hair 자극), 냉각 이질통(acetone 자극), 냉통각과민(냉각판 자극)에 대한 ketamine의 치료효과를 측정하여 다음과 같이 요약한다.

1) 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg의 ketamine 투여로 냉통각과민이 유의하게( $p < 0.05$ ) 감소되었다.

2) 10 mg/kg의 ketamine 투여로 기계적 이질통과 냉각 이질통이 유의하게( $p < 0.05$ ) 감소되었다.

이상의 결과로 비상경적 NMDA 길항제인 ketamine이 작열통의 치료에 유용하게 사용될 수 있다고 사료되며 이질통보다는 통각과민에 보다 효율적인 치료효과를 거둘 수 있다고 생각된다.

## 참 고 문 헌

- 1) Willis WD. *Mechanical allodynia*. *APS Journal* 1993; 2(1): 23-33.
- 2) Garrison CJ, Dougherty PM, Carlton SM. *Quantitative analysis of substance P and calcitonin gene-related peptide immunohistochemical staining in the dorsal horn of neuropathic MK-801-treated rats*. *Brain Res* 1993; 607: 205-14.
- 3) Mao J, Price DD, Hayes RL, Lu J, Mayer DJ. *Differential roles of NMDA and non-NMDA receptor activation in induction and maintenance of thermal hyperalgesia in rats with painful peripheral mononeuropathy*. *Brain Res* 1992; 589: 271-8.
- 4) Mao J, Rice DD, Hayes RL, Lu J, Mayer DJ, Frenk H. *Intrathecal treatment with dextrophan or ketamine potently reduces pain-related behaviors in a rat model of peripheral mononeuropathy*. *Brain Res* 1993; 605: 164-8.
- 5) Tal M, Bennett GJ. *Dextrophan relieves neuropathic heat-evoked hyperalgesia in the rat*. *Neurosci Lett* 1993; 151: 107-10.
- 6) 이원형, 전대근. 백서에서 제 5, 6 요추신경 결찰에 의하여 유발된 작열통성 통증의 유용성. *대한마취과학회*

- 지 1995; 27(1): 35-45.
- 7) Bonica JJ. *The management of pain. 2nd ed, Pennsylvania: Lea & Febiger. 1990; 220-43.*
  - 8) Yaksh TL. *Behavioral and autonomic correlates of the tactile evoked allodynia produced by spinal glycine inhibition: effects of modulatory receptor systems and excitatory amino acid antagonists. Pain 1989; 37: 111-23.*
  - 9) Bennett GJ, Xie YK. *A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. Pain 1988; 33: 87-107.*
  - 10) Seltzer Z, Dubner R, Shir Y. *A Novel behavioral model of neuropathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerve injury. Pain 1990; 43: 205-18.*
  - 11) Shir Y, Seltzer Z. *Effects of sympathectomy in a model of causalgiform pain produced by partial sciatic nerve injury in rats. Pain 1991; 45: 309-20.*
  - 12) Kim SH, Chung JM. *An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. Pain 1992; 50: 355-63.*
  - 13) Kim SH, Chung JM. *Sympathectomy alleviates mechanical allodynia in an experimental animal model for neuropathy in the rat. Neurosci Lett 1991; 134: 131-4.*
  - 14) Dougherty PM, Willis WD. *Modification of the response of primate spinothalamic neurons to mechanical stimulation by excitatory amino acid and an N-methyl-D-aspartate antagonist. Brain Res 1991; 541: 15-22.*
  - 15) Dougherty PM, Willis WD. *Enhanced responses of spinothalamic tract neuron to excitatory amino acids accompany capsaicin-induced sensitization in the monkey. J Neurosci 1992; 12: 883-94.*