

ОСОБЕННОСТИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО ХЕМОРЕФЛЕКСА ПРИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ

Н. В. Трембач

SPECIFIC CENTRAL HEMODYNAMICS IN THE PATIENTS WITH VARIOUS SENSITIVITY OF PERIPHERAL CHEMOREFLEX IN LAPAROSCOPIC OPERATION

N. V. Trembach

Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар

Kuban State Medical University, Krasnodar, RF

У 67 пожилых пациентов, физический статус которых соответствовал III классу по классификации ASA, чувствительность периферического хеморефлекса (ЧПХР), оцененного с помощью модифицированной пробы Штанге, сопоставлена с параметрами центральной гемодинамики при лапароскопической холецистэктомии. Высокая ЧПХР была связана с более выраженной гипотензией за счет снижения как сердечного индекса, так и общего периферического сосудистого сопротивления.

Ключевые слова: чувствительность периферического хеморефлекса, центральная гемодинамика, лапароскопическая холецистэктомия.

67 elderly patients with physical status of Class III as per ASA, had their sensitivity of peripheral chemoreflex tested with the help of modified timed inspiratory capacity test and compared with parameters of central hemodynamics in laparoscopic cholecystectomy. High peripheral chemoreflex sensitivity is related to more signified hypotension due to heart index reduction and general peripheral vascular resistance.

Key words: peripheral chemoreflex sensitivity, central hemodynamics, laparoscopic cholecystectomy.

Несмотря на большое внимание к вопросу улучшения качества анестезии при абдоминальных операциях, основной проблемой можно считать сохраняющееся большое количество осложнений, некоторые из которых значительно усложняют лечение и могут быть жизнеугрожающими [14].

Среди специфических осложнений анестезии необходимо выделить острые нарушения системной гемодинамики, гипотермию, метаболические расстройства. Самое частое осложнение при абдоминальных операциях – артериальная гипотония, которая встречается в 50% случаев и более [16]. Большинство больных имеет серьезную хроническую патологию [4, 6]. При этом как отсутствие терапии сопутствующего заболевания, так и постоянный прием препаратов значительно усложняют течение анестезии. Гипотензия при абдоминальных операциях влечет за собой нарушение органной перфузии и органную дисфункцию, вызывающую развитие осложнений. Стабильность гемодинамики зависит не столько от наличия или отсутствия хронической кардиальной патологии, сколько от степени снижения функциональных резервов кардиореспираторной системы, то есть от того, насколько она способна противостоять тем

влияющим на нее факторам, которые возникают во время анестезии.

Лапароскопическая методика все шире внедряется в абдоминальную хирургию, обладая немалыми преимуществами, однако она несет в себе и существенные проблемы [11]. Гемодинамические изменения при лапароскопии – результат сочетанного воздействия повышенного внутрибрюшного давления, карбоксиперитонеума и изменения положения больного на операционном столе. Кроме того, патофизиологические изменения могут произойти из-за усиления тонуса блуждающего нерва и возникновения аритмий. Инсуффляция газа в брюшную полость вызывает существенные сдвиги гемодинамики и нарушение перфузии органов брюшной полости.

Функционирование кардиореспираторной системы является одним из механизмов, которые отвечают за поддержание гомеостаза [1]. Она первая реагирует на изменения, тем самым выявляя состояние организма в определенных условиях. Системный уровень контроля газового состава крови и артериального давления обеспечивается рефлекторной регуляцией данной системы, основными элементами которой являются периферический

хеморефлекс и артериальный барорефлекс. Чувствительность периферического хеморефлекса (ЧПХР) – это параметр, отражающий степень реакции респираторной системы на изменение газового состава крови, он является маркером нарушения рефлекторной регуляции кардиореспираторной системы при прогрессировании хронической патологии [3]. Известно, что больные с высокой ЧПХР более подвержены нестабильности гемодинамики в течение общей анестезии [5] и при применении нейроаксиальных блокад [2].

Цель работы: оценить параметры центральной гемодинамики при лапароскопических операциях у больных с различной ЧПХР.

Материал и методы

Исследование проведено у 67 пожилых больных (средний возраст 71 (67–79) год), которым в плановом порядке выполняли лапароскопическую холецистэктомию. Физический статус соответствовал III классу по классификации ASA. У всех пациентов имелась хроническая сердечная недостаточность (ХСН) II функционального класса по NYHA. Критерии исключения: сопутствующая легочная патология, торакальные операции в анамнезе, значительная систолическая дисфункция (фракция выброса левого желудочка менее 40%), индекс массы тела более $35 \text{ кг} \cdot \text{м}^2$.

За день до операции и до премедикации определяли ЧПХР по длительности произвольного порогового апноэ при проведении пробы Штанге. После вдоха объемом $\frac{2}{3}$ максимального вдоха [7] производилась задержка дыхания; длительность произвольного порогового апноэ измерена от начала пробы до появления рефлекторных сокращений диафрагмы, определяемых пальпаторно.

Все больные разделены на две группы в зависимости от уровня ЧПХР: высокие группы В характеризовалась высокой ЧПХР (длительность пробы Штанге $\leq 30 \text{ с}$, $n = 26$); группы С – средней ЧПХР (длительность пробы Штанге $> 30 \text{ с}$, $n = 41$) [3].

Все пациенты соблюдали режим отказа от еды за 6 ч и питья за 2 ч до операции, им проводили инфузию солевых растворов в объеме $15 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1}$ за 2 ч. Введение в анестезию осуществляли во всех группах следующими препаратами: пропофол в дозе $2 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$, фентанил в дозе $3 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1}$, недеполяризирующий релаксант – атракуриум $0,5 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$. Для поддержания анестезии применяли севофлуран по низкопоточной методике, глубину седации контролировали с помощью определения биспектрального индекса, который поддерживался на уровне 40–60. Анальгезию осуществляли дробным введением фентанила.

Всем больным проводили искусственную вентиляцию легких с помощью аппарата S/5 Aespire (GE Healthcare, США) с контролем по объему

(дыхательный объем $6 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1}$, частота дыхания $10\text{--}14 \text{ мин}^{-1}$ с целью поддержания нормокапнии ($P_{\text{ET}}\text{CO}_2$ $30\text{--}35 \text{ мм рт. ст.}$), $F_i\text{O}_2$ $0,4\text{--}0,5$).

Хирургическая техника была единообразна. Внутрив брюшное давление CO_2 поддерживалось автоматически на уровне $12\text{--}14 \text{ мм рт. ст.}$ при помощи инсуффляции газа со скоростью $1\text{--}1,5 \text{ л} \cdot \text{мин}^{-1}$. Пациентам придавали положение, обратное положению Тренделенбурга, с помощью подъема головного конца операционного стола на 20° с поворотом на левый бок на $10\text{--}15^\circ$.

С помощью монитора Nihon Kohden (Япония) регистрировали частоту сердечных сокращений (ЧСС, мин^{-1}), систолическое (АДс, мм рт. ст.) и диастолическое (АДд, мм рт. ст.) артериальное давление, среднее артериальное давление (САД, мм рт. ст.). Ударный индекс (УИ, $\text{мл} \cdot \text{м}^{-2}$) определяли по времени передачи пульсовой волны (технология eССО, Nihon Kohden) с последующим расчетом по общепринятым формулам сердечного индекса (СИ, $\text{л} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{м}^2$) и общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС, $\text{дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}$). Указанные параметры регистрировали на следующих этапах: I – при поступлении в операционную, II – после индукции анестезии, III – после интубации трахеи, IV – после наложения карбоксиперитонеума, V – после придания пациенту положения, обратного положению Тренделенбурга, VI – после экстубации.

Данные представлены в виде средней (стандартное отклонение) при параметрическом распределении и медианы (25–75-й перцентиль) при непараметрическом. Для оценки исходных характеристик пациентов и параметров оперативного вмешательства использовали точный тест Фишера для категориальных переменных и парный t-тест или ранговый тест Вилкоксона для непрерывных переменных. Для сравнения непрерывных переменных между группами на этапах исследования использовали тест Манна – Уитни, для зависимых переменных – парный t-тест.

Результаты и обсуждение

Общая характеристика больных в исследуемых группах представлена в таблице, статистически значимых различий в возрасте, гендерном соотношении, индексе массы тела и структуре сопутствующих заболеваний не отмечено.

В обеих группах наблюдали однотипную динамику ЧСС – после индукции анестезии и интубации трахеи происходило незначительное урежение ритма, сохранявшееся до конца операции, после экстубации ЧСС возвращалась к исходным значениям, статистически значимых различий между группами не отмечено.

Сердечный индекс снижался у больных обеих групп, при этом после индукции анестезии снижение было более явным у больных с высокой ЧПХР,

Общая характеристика обследуемых пациентов

Параметр	Группа В	Группа С
Возраст (медиана (p25–p75))	69 (68–77)	71 (69–79)
Пол (% мужчин)	50	46
Индекс массы тела, кг · м ⁻² (СО)	27 (4,8)	28 (4,3)
Ишемическая болезнь сердца (число больных)	18	14
Гипертоническая болезнь (число больных)	18	24
Сахарный диабет (число больных)	4	6
Длительность операции, мин (СО)	49 (12)	54 (11)

на остальных этапах значения данного показателя в группах были сопоставимы (рис. 1).

Совершенно иная картина была в динамике ОПСС (рис. 2): в течение индукции анестезии и интубации трахеи данный показатель умеренно снижался в обеих группах, однако после наложения карбоксиперитонеума у пациентов со средней ЧПХР происходило его увеличение, сохранявшееся

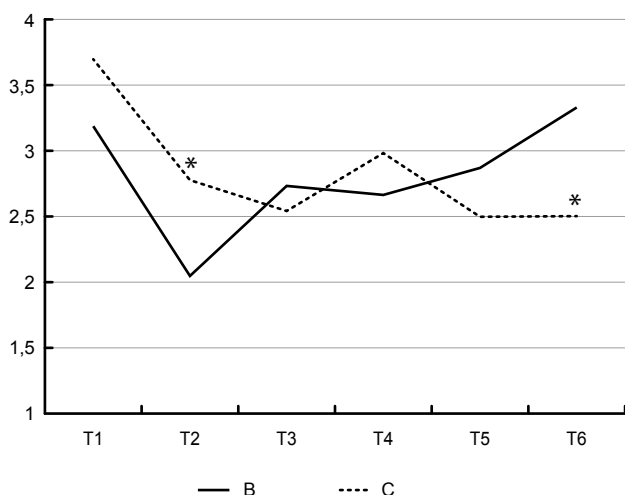


Рис. 1. Динамика сердечного индекса (л · мин⁻¹ · м⁻²) у пациентов с низкой (С) и высокой (В) чувствительностью периферического хеморефлекса на этапах исследования: I – при поступлении в операционную, II – после индукции анестезии, III – после интубации трахеи, IV – после наложения карбоксиперитонеума, V – после придания пациенту положения, обратного положению Тренделенбурга, VI – после экстубации. Здесь и на рис. 2 $p < 0,05$ между группами (тест Манна – Уитни)

ся до конца операции и после экстубации. В группе больных с высокой ЧПХР отмечена обратная динамика – после инсуффляции в брюшную полость углекислого газа ОПСС хотя и повышалось, но незначительно и статистически незначимо, а затем, при позиционировании пациентов, снижалось и оставалось низким до конца наблюдения.

САД в обеих группах имело тенденцию к снижению на этапах индукции анестезии и интубации

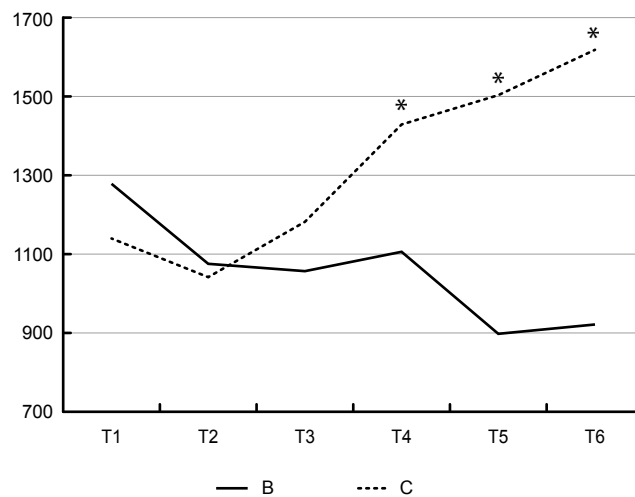


Рис. 2. Динамика общего периферического сосудистого сопротивления (дин · с · см⁻⁵) у пациентов со средней (С) и высокой (В) чувствительностью периферического хеморефлекса на этапах исследования: I – при поступлении в операционную, II – после индукции анестезии, III – после интубации трахеи, IV – после наложения карбоксиперитонеума, V – после придания пациенту положения, обратного положению Тренделенбурга, VI – после экстубации

трахеи, при этом различий в степени гипотензии между группами не выявлено. После наложения карбоксиперитонеума у больных со средней ЧПХР САД увеличивалось и достигало исходных цифр, с последующим умеренным снижением при придании больным положения, обратного положению Тренделенбурга. У больных с высокой ЧПХР увеличения САД не только не происходило, но даже имелась тенденция к его дальнейшему снижению (рис. 3).

Все пациенты были экстубированы в операционной, летальных исходов в исследуемой группе не было, все пациенты были переведены в палату и выписаны из стационара. Статистически значимых различий между группами по продолжительности пребывания в стационаре не имелось (7 ± 2 сут в группе со средней ЧПХР и 8 ± 2 сут в группе с высокой ЧПХР).

Снижение артериального давления, наблюдаемое после индукции анестезии и интубации трахеи,

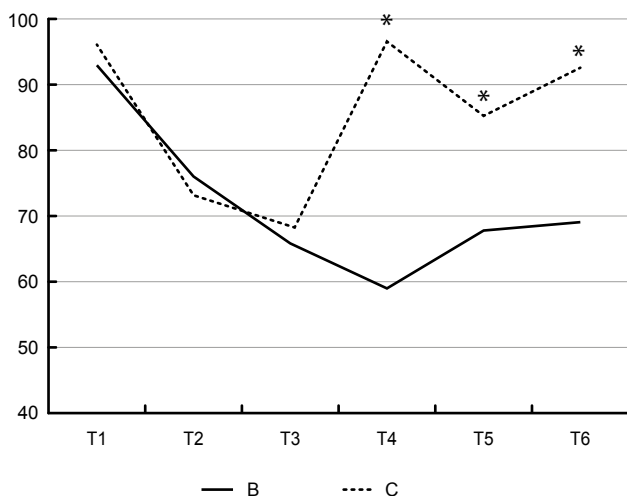


Рис. 3. Динамика среднего артериального давления (мм рт. ст.) у пациентов со средней (С) и высокой (В) чувствительностью периферического хеморефлекса на этапах исследования: I – при поступлении в операционную, II – после индукции анестезии, III – после интубации трахеи, IV – после наложения карбоксиперитонеума, V – после придания пациенту положения, обратного положению Тренделенбурга, VI – после экстубации
 $p < 0,05$ между группами (тест Манна – Уитни)

согласуется с данными исследователей, наблюдавших подобную динамику [17]. Связано это уменьшение с кардиодепрессивным и вазодилатирующим эффектом общих анестетиков, а также в некоторой степени с негативными эффектами искусственной вентиляции легких [15]. В дальнейшем у больных со средней чувствительностью ЧПХР наблюдали увеличение САД, что в целом согласуется с результатами, полученными в работах по изучению влияния карбоксиперитонеума на гемодинамику. Инсуффляция газа в брюшную полость приводит к целому каскаду нейроэндокринных реакций, включающих артериальный барорефлекс, выделение кортизола, активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, все это ведет к значительному увеличению ОПСС и САД [10, 18]. Сохраняющееся увеличение ОПСС после экстубации трахеи, наблюдаемое в данной работе, служит косвенным свидетельством включения гуморального механизма поддержания артериального давления. Позиционирование пациентов приводило к незначительному снижению САД вследствие снижения венозного возврата [9], но в целом вклад этого фактора оказался не слишком значимым.

Изменения гемодинамики у больных с высокой ЧПХР имели совершенно иные тенденции. Как уже было указано, поддержание САД происходит за счет увеличения ОПСС. Однако этот механизм, как показывают экспериментальные модели,

функционирует только в условиях сохранности нейрорефлекторной регуляции кардиореспираторной системы, нормальной чувствительности периферического хеморефлекса и артериального барорефлекса. Когда же эта регуляция нарушена, наблюдается критическое падение гемодинамики [8]. Изменения параметров центральной гемодинамики у больных с высокой чувствительностью периферического хеморефлекса в нашем исследовании отражали неспособность кардиореспираторной системы компенсировать снижение сердечного выброса изменением периферического сосудистого сопротивления, что и привело к наблюдаемому снижению САД. Гуморальные реакции, столь характерные для организма в условиях карбоксиперитонеума, у пациентов с высокой ЧПХР могут быть выражены в значительно меньшей степени. Связано это с тем, что увеличение чувствительности периферического хеморефлекса приводит к хронической активации стресс-реализующих систем и, в первую очередь, симпатoadrenalовой системы [13], что ведет к ее напряжению и истощению. Выявление гипотензии у пациентов с высокой ЧПХР согласуется с данными литературы о нестабильности гемодинамики, свойственной больным с низкой толерантностью к транзиторной гипоксии и гиперкапнии [4, 6], которая определяется, в первую очередь, чувствительностью периферического хеморефлекса.

Выводы

1. Применение карбоксиперитонеума совместно с положением, обратным положению Тренделенбурга, при лапароскопической холецистэктомии у больных со средней чувствительностью периферического хеморефлекса сопровождается снижением сердечного индекса и увеличением периферического сосудистого сопротивления.

2. У пациентов с высокой чувствительностью периферического хеморефлекса наблюдается снижение как сердечного индекса, так и сосудистого сопротивления, что приводит к более выраженной гипотензии.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Трембач Никита Владимирович

Кубанский государственный медицинский университет,

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ППС.

350063, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4.

Тел: 8 (952) 858-92-99.

E-mail: nikitkax@mail.ru

Литература

1. Баевский Р. М., Берсенева А. П. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. – М.: Медицина, 1997. – 60 с.
2. Головатая М. В. Особенности течения спинальной анестезии у гинекологических больных с различной толерантностью к транзиторной гипоксии и гиперкапнии // Вестн. анестезиол. и реаниматол. – 2014. – Т. 11, № 3. – С. 25–29.
3. Заболотских И. Б., Илюхина В. А. Физиологические основы различий стрессорной устойчивости здорового и больного человека. Краснодар: Изд-во Кубанской медицинской академии, 1995. – 110 с.
4. Заболотских И. Б., Муронов А. Е., Трёмбач Н. В. Периоперационное ведение больных с сопутствующей хронической дыхательной недостаточностью // Изв. Периоперационное ведение больных с сопутствующими заболеваниями / под ред. И. Б. Заболотских – М.: Практическая медицина, 2011. – Т. 1. – С. 74–102.
5. Заболотских И. Б., Трёмбач Н. В. Особенности течения сочетанной анестезии у пациентов с различной толерантностью к транзиторной гипоксии и гиперкапнии // Вестн. анестезиол. и реаниматол. – 2011. – Т. 8, № 5. – С. 29–36.
6. Заболотских И. Б., Трёмбач Н. В. Периоперационное ведение больных с хронической сердечной недостаточностью // Изв. Периоперационное ведение больных с сопутствующими заболеваниями / под ред. И. Б. Заболотских – М.: Практическая медицина, 2014. – Т. 2 – С. 8–34.
7. Иржак Л. И., Поляков П. В., Осолкова Е. М. Функциональные пробы для оценки легочного дыхания // Физиол. человека. – 2001. – Т. 27, № 3. – С. 95–99.
8. Blevins S. S., Connolly M. J., Carlson D. E. Baroreceptor mediated compensation for hemodynamic effects of positive end-expiratory pressure // J. Appl. Physiol. – 1999. – Vol. 86. – P. 285–293.
9. Cunningham A. J., Turner J., Rosenbaum S. et al. Transoesophageal echocardiographic assessment of hemodynamic functions during laparoscopic cholecystectomy // Br. J. Anaesth. – 1993. – Vol. 70. – P. 621–625.
10. Dorsay D. A., Greene F. L., Baysinger C. L. Hemodynamic changes during laparoscopic cholecystectomy monitored with transesophageal echocardiography // Surg. Endosc. – 1995. – Vol. 9. – P. 128–134.
11. Gutt C. N., Oniu T., Mehrabi A. et al. Circulatory and respiratory complications of carbon dioxide insufflations // Dig. Surg. – 2004. – Vol. 21, № 2. – P. 95–105.
12. Hömme R. Anesthesia for laparoscopic interventions // Anaesthesist. – 2011. – Vol. 60. – P. 175–187.
13. Kara T., Narkiewicz K., Somers V. K. Chemoreflexes – physiology and clinical implications // Acta Physiol. Scand. – 2003. – Vol. 177. – P. 377–384.
14. Neligan P. J., Gutsche J. Major abdominal surgery // Perioperative Medicine: Managing for outcome / Newman M. F., Fleisher L. A., Fink M. P., eds. New York: Elsevier. – 2008. – P. 513–562.
15. Sárkány P., Lengyel S., Nemes R. Non-invasive pulse wave analysis for monitoring the cardiovascular effects of CO₂ pneumoperitoneum during laparoscopic cholecystectomy – a prospective case-series study // BMC Anesthesiol. – 2014. – Vol. 14. – P. 98.
16. Suzuki A., Sato S. Crisis management in abdominal surgery // Masui. – 2009. – Vol. 58, № 5. – P. 572–577.
17. Turkistani A. A. Cardiodynamic monitoring during laparoscopic cholecystectomy // Middle East J. Anesthesiol. – 2005. – Vol. 18. – P. 435–439.
18. Wahba R. W., Béique F., Kleiman S. J. Cardiopulmonary function and laparoscopic cholecystectomy // Can. J. Anaesth. – 1995. – Vol. 42. – P. 51–63.

References

1. Baevskiy R.M., Berseneva A.P. *Otsenka adaptatsionnykh vozmozhnostey organizma i risk razvitiya zabolevaniy*. [Evaluation of adaptation opportunities of the host and risk of diseases development]. Moscow, Meditsina Publ., 1997, 60 p.
2. Golovataya M.V. Specific course of spinal anesthesia in gynecological patients with various tolerances of transient hypoxia and hypercapnia. *Vestnik Anesteziol. i Reanimatol.*, 2014, vol. 11, no. 3, pp. 25-29. (In Russ.)
3. Zabolotskikh I.B., Ilyukhina V.A. *Fiziologicheskie osnovy razlichiy stressornoy ustoychivosti zdorovogo i bol'nogo cheloveka*. [Physiological basics of differences in stress resistance in the healthy and sick persons]. Krasnodar, Izd-vo Kubanskoy Meditsinskoy Akademii Publ., 1995, 110 p.
4. Zabolotskikh I.B., Muronov A.E., Trembach N.V. *Perioperatsionnoe vedenie bol'nykh s soputstvuyushey khronicheskoy dykhatel'noy nedostatochnost'yu*. Iz: *Perioperatsionnoe vedenie bol'nykh s soputstvuyuschimi zabolevaniyami*. [Peri-surgical management of the patients with concurrent respiratory insufficiency. In: Peri-operative management of the patients with concurrent conditions]. Ed. by I.B. Zabolotskikh, Moscow, Prakticheskaya Meditsina Publ., 2011, vol. 1, pp. 74-102.
5. Zabolotskikh I.B., Trembach N.V. Specific course of combined anesthesia in patients with various tolerance of transient hypoxia and hypercarpny. *Vestnik Anesteziol. i Reanimatol.*, 2011, vol. 8, no. 5, pp. 29-36. (In Russ.)
6. Zabolotskikh I.B., Trembach N.V. *Perioperatsionnoe vedenie bol'nykh s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu*. Iz: *Perioperatsionnoe vedenie bol'nykh s soputstvuyuschimi zabolevaniyami*. [Peri-surgical management of the patients with concurrent cardiac insufficiency. In: Peri-operative management of the patients with concurrent conditions]. Ed. by I.B. Zabolotskikh, Moscow, Prakticheskaya Meditsina Publ., 2014, vol. 2, pp. 8-34.
7. Irzhak L.I., Polyakov P.V., Oskolkova E.M. Functional tests for evaluation of pulmonary respiration. *Physiol. Cheloveka*, 2001, vol. 27, no. 3, pp. 95-99. (In Russ.)
8. Blevins S.S., Connolly M.J., Carlson D.E. Baroreceptor mediated compensation for hemodynamic effects of positive end-expiratory pressure. *J. Appl. Physiol.*, 1999, vol. 86, pp. 285-293.
9. Cunningham A.J., Turner J., Rosenbaum S. et al. Transoesophageal echocardiographic assessment of hemodynamic functions during laparoscopic cholecystectomy. *Br. J. Anaesth.*, 1993, vol. 70, pp. 621-625.
10. Dorsay D.A., Greene F.L., Baysinger C.L. Hemodynamic changes during laparoscopic cholecystectomy monitored with transesophageal echocardiography. *Surg. Endosc.*, 1995, vol. 9, pp. 128-134.
11. Gutt C.N., Oniu T., Mehrabi A. et al. Circulatory and respiratory complications of carbon dioxide insufflations. *Dig. Surg.*, 2004, vol. 21, no. 2, pp. 95-105.
12. Hömme R. Anesthesia for laparoscopic interventions. *Anaesthesist.*, 2011, vol. 60, pp. 175-187.
13. Kara T., Narkiewicz K., Somers V.K. Chemoreflexes – physiology and clinical implications. *Acta Physiol. Scand.*, 2003, vol. 177, pp. 377-384.
14. Neligan P.J., Gutsche J. Major abdominal surgery. *Perioperative Medicine: Managing for outcome* / Newman M. F., Fleisher L.A., Fink M.P., eds. New York, Elsevier, 2008, pp. 513-562.
15. Sárkány P., Lengyel S., Nemes R. Non-invasive pulse wave analysis for monitoring the cardiovascular effects of CO₂ pneumoperitoneum during laparoscopic cholecystectomy – a prospective case-series study. *BMC Anesthesiol.*, 2014, vol. 14, pp. 98.
16. Suzuki A., Sato S. Crisis management in abdominal surgery. *Masui.*, 2009, vol. 58, no. 5, pp. 572-577.
17. Turkistani A.A. Cardiodynamic monitoring during laparoscopic cholecystectomy. *Middle East J. Anesthesiol.*, 2005, vol. 18, pp. 435-439.
18. Wahba R.W., Béique F., Kleiman S.J. Cardiopulmonary function and laparoscopic cholecystectomy. *Can. J. Anaesth.*, 1995, vol. 42, pp. 51-63.