

بررسی وضعیت بیماران از نظر استرس، فعالیت بدنی، استراحت و خواب در زمان بروز انفارکتوس میوکارد

دکتر سید محمود صدر بافقی^۱، دکتر منصور رفیعی^۲، دکتر پریسا رشتیان^۳، دکتر سیده مهدیه نماینده^۴، دکتر محمد حسین سلطانی^۵، دکتر عباس اندیشمند^۶

دکتر مصطفی متفکر^۷، دکتر محمود امامی میبدی^۸

چکیده

مقدمه: مطالعات قبلی نشان داده‌اند که عوامل گوناگون نظیر استرس‌های روانی می‌تواند زمینه ساز شروع انفارکتوس میوکارد (MI) در افراد مستعد باشد و مطالعات بیشتری مورد نیاز است تا شرایط بیماران قبل از بروز MI مانند استرس روانی، کار سنگین، فعالیت‌های معمول روزانه، عفونت فعال، استراحت و خواب و عوامل مؤثر بر آنها را ارزیابی کند.

روش بررسی: این مطالعه بر روی ۶۰۸ بیمار که از اردیبهشت ۱۳۸۰ تا آبان ۱۳۸۱ به علت انفارکتوس قلبی در بخش CCU بیمارستان افشار یزد بستری شده بودند به روش مقطعی اجرا شده است. برای بیماران پرسشنامه‌ای شامل مشخصات دموگرافیک، کلینیکی و پاراکلینیکی تکمیل شد و نتایج حاصله آنالیز گردید.

نتایج: شایع‌ترین وضعیت بروز MI به ترتیب در حالت استراحت (۳۳/۴٪) و به دنبال فعالیت معمول روزانه (۳۲/۴٪) بود و بروز MI به دنبال عفونت فعال (۰/۷٪) کمترین شیوع را داشت. در گروه سنی بالای ۴۵ سال نیز همین نتایج به دست آمد، در حالی که برای گروه سنی زیر ۴۵ سال به ترتیب: فعالیت روزانه (۳۰/۶٪) و به دنبال کار سنگین (۲۰/۸٪) بالاترین شیوع را داشتند. در (۱۷/۸٪) بیماران دیابتی بروز MI در وضعیت خواب رخ داده بود (P= ۰/۰۳). ۵۲/۵٪ بیماران فوت شده در وضعیت استراحت MI کرده بودند (P= ۰/۰۰۹). **نتیجه گیری:** اگرچه شایع‌ترین وضعیت بروز MI به دنبال استراحت بوده است ولی MI بر اثر کار سنگین در گروه سنی زیر ۴۵ سال شیوع بالاتری داشت. نوروباتی اتونوم می‌تواند دلیل شیوع بیشتر MI در وضعیت خواب در بیماران دیابتی باشد.

واژه‌های کلیدی: انفارکتوس حاد میوکارد، استرس، استراحت، فعالیت معمول روزانه، خواب، کار سنگین، وعده غذایی سنگین.

مقدمه

دچار مرگ ناگهانی می‌شوند. جهت پیشگیری از بروز وقایع کرونری انفارکتوس میوکارد صورت گرفته است. امروزه مطالعاتی بر پایه مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژی در حال انجام است تا در راستای آن بتوان استراتژی‌های پیشگیری را توسعه داد. تاکنون عواملی نظیر ساعات بروز MI، اعمال روزانه فرد نظیر فعالیت بدنی و سیگار کشیدن و استرس‌های روانی به عنوان عوامل مؤثر بر بروز MI شناخته شده‌اند^(۱). در مطالعه‌ای که توسط Sumiyoshi و همکارانش انجام گرفته، نشان داده شد که عمده

انفارکتوس میوکارد (MI) یک معضل جدی برای سلامتی و عامل مهمی در مرگ و میر کلی جامعه است. اهمیت این موضوع با توجه به این مطلب آشکار می‌گردد که حداقل یک سوم بیماران با انفارکتوس میوکارد بدون سابقه بیماری قلبی

۱- دانشیار گروه بیماریهای قلب و عروق - مرکز تحقیقاتی و درمانی قلب و عروق

۲، ۳، ۴، ۵، ۶، ۷ - استاد یار گروه بیماریهای قلب و عروق

۸ - پزشک عمومی

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید صدوقی یزد

وضعیت‌های مستعد کننده فرد به MI شامل سابقه قبلی از درد سینه، تغییرات عمده در زندگی، نتایج درمانی ضعیف در آنژین صدری، داشتن تنگی واضح در عروق کرونری و فشار کاری زیاد می‌باشد. بیمارانی که چندین فاکتور مستعد کننده داشتند معمولاً بدون محرک خاصی MI کردند (مثلاً MI در وضعیت‌های خواب و استراحت) و بیمارانی که فاکتورهای مستعد کننده کمتری داشتند اغلب به دنبال محرک‌های آشکاری چون استرس و هیجان MI کرده‌اند^(۲) در مطالعه‌ای دیگری که توسط Tofler و همکارانش بر روی ۸۴۹ بیمار با MI انجام شد، ۴۸/۵٪ بیماران فاکتورهای محرک مشخصی برای MI داشتند که شایع‌ترین آن‌ها استرس (۱۸/۴٪) و فعالیت فیزیکی متوسط (۱۴/۱٪) بود. بیماران جوان‌تر، مردان و افراد غیردیابتی بیش از بیماران مسن‌تر، زنان و افراد دیابتی محرکی را برای شروع MI ذکر کردند. به نظر نمی‌رسد که یک محرک بر وسعت MI رخ داده اثری داشته باشد. این مطالعه پیشنهاد می‌کند که محرک‌های قابل شناسایی ممکن است نقش مهمی را در AMI بازی کنند^(۳). هدف از این مطالعه ارزیابی بیماران مبتلا به MI بر اساس وضعیت آنان قبل از بروز MI می‌باشد تا با شناخت بهتر محرک‌های خارجی که منجر به شروع وقایع قلبی می‌شوند به استراتژی‌های پیشگیری دست یابیم.

روش بررسی

این مطالعه از نوع توصیفی و به روش مقطعی بر روی ۶۰۸ بیمار (۴۲۶ مرد و ۱۸۲ زن) که از اردیبهشت ماه لغایت آبان ۱۳۸۱ به علت انفارکتوس میوکارد در بخش CCU بیمارستان افشار یزد بستری شده بودند صورت گرفته است. تشخیص MI بر اساس تغییرات سریال ECG و تغییرات آنزیمی بود. برای بیماران پرسشنامه‌ای شامل مشخصات دموگرافیک، کلینیکی و پاراکلینیکی تکمیل شد. وضعیت استرس روانی به وضعیتی اطلاق می‌شد که فرد احساسات منفی نظیر عصبانیت، فشارهای روانی و ناراحتی را قبل از بروز MI تجربه کرده باشد. در صورتی MI به دنبال کار سنگین تلقی می‌شد که فرد سابقه انجام فعالیت کاری بیش از برنامه روتین

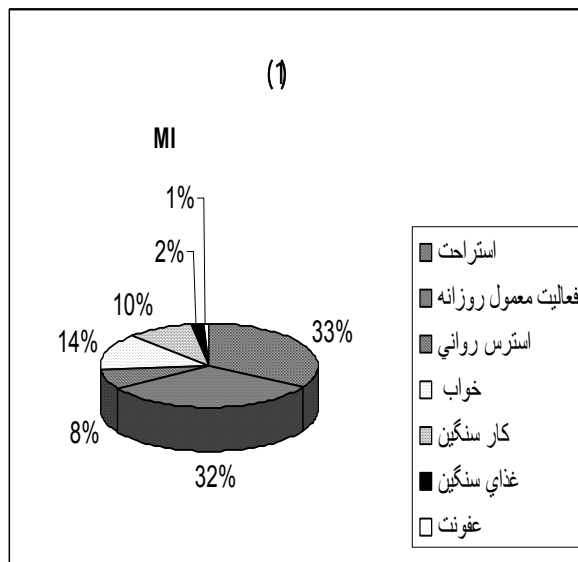
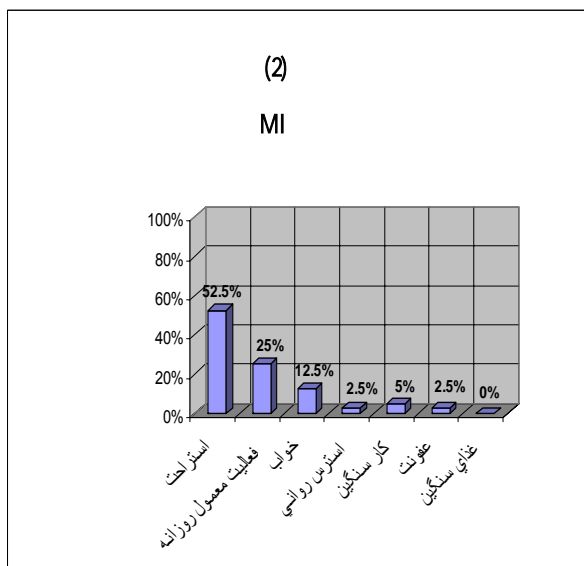
روزانه‌اش را بدهد که منجر به خستگی او قبل از بروز MI شده باشد. وضعیت بروز MI بیماران در صورتی به دنبال عفونت در نظر گرفته می‌شد که فرد سابقه عفونت حاد را در موقع بروز MI بدهد. تشخیص دیابت بر اساس شرح حال بیمار، یعنی نیاز به انسولین یا داروهای پایین آورنده قند خون و محدودیت در رژیم قندی گذاشته می‌شد. بیماری به عنوان هیپرتانسیون تلقی می‌شد که تحت درمان ضد فشار خون قرار داشت یا فشار خون بیمار در دو جلسه مختلف اندازه‌گیری ۱۴۰/۹۰ mmHg به دست آمده بود. کلسترول سرم بالای ۲۰۰ mg/dl یا تری‌گلیسیرید بالای ۲۰۰ mg/dl یا دریافت داروهای ضد هیپرلیپیدمی، هیپرلیپیدمی تلقی شد. آنالیز آماری طرح با SPSS ver 10 انجام گرفت. تفاوت‌ها با آزمون‌های فیشر و مجذور کای تست شد و Pvalue کمتر یا مساوی ۰/۰۵ معنی‌دار محسوب گردید.

نتایج

در این مطالعه ۶۰۸ بیمار مبتلا به AMI مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین سنی بیماران $62/04 \pm 12/8$ سال بود و ۷۰/۱٪ بیماران مرد بودند. ۳۳/۴٪ بیماران در وضعیت استراحت، ۳۲/۴٪ بیماران به دنبال فعالیت معمول روزانه، ۱۳/۸٪ بیماران در وضعیت خواب، ۹/۹٪ بیماران به دنبال کار سنگین، ۷/۹٪ بیماران به دنبال استرس روانی، ۲٪ بیماران بعد از صرف وعده غذایی سنگین و ۰/۷٪ بیماران به دنبال عفونت مبتلا به MI شده بودند. (نمودار ۱) افرادی که به دنبال کار سنگین دچار MI شده بودند بیشتر میان سال (۶۴-۴۶ سال) و در وضعیت استراحت بیشتر افراد مسن بالای ۶۵ سال بودند ($P = 0/002$ و $P = 0/003$) (جدول ۱). در سنین جوانی (کمتر یا مساوی ۴۵ سال) MI بیشتر به دنبال فعالیت معمول روزانه (۳۰/۶٪) و کار سنگین (۲۰/۸٪) رخ داده بود در حالی که در افراد مسن MI بیشتر در وضعیت استراحت (۳۹/۶٪) و به دنبال فعالیت معمول روزانه (۳۲/۵٪) بود. در افرادی که به دنبال استرس روانی MI کرده بودند سیگار شایع‌ترین عامل خطر بود. (۳۹/۶٪)، ($P = 0/4$) و در افرادی که در وضعیت استراحت MI کرده بودند، فشار خون شایع‌ترین ریسک فاکتور بود. (۴۸/۸٪) و ($P = 0/001$) (جدول ۲). ۱۷/۸٪ بیماران

دیابتی و ۱۱/۸٪ بیماران غیردیابتی در وضعیت خواب MI کرده بودند ($P= ۰/۰۳$). شایع ترین ساعت بروز MI از ساعت ۱۲ ظهر تا ۶ بعد از ظهر (۲۸/۵٪) بود. همچنین شایع ترین ساعت بروز MI به دنبال استرس روانی ۶ بعد از ظهر تا ۱۲ شب (۳۴/۸٪) بود. انفارکتوس میوکارد بیشتر در سطح اینفریور رخ داده بود (۳۲٪).

($P= ۰/۰۲$) در حالی که MI در وضعیت استراحت به طور معنی داری در سطح انتروسپتال شایع تر بود (۳۲/۹٪) ($P= ۰/۰۱$). ۲۱ نفر از بیماران فوت شده (۵۲/۵٪) در وضعیت استراحت MI کرده بودند ($P= ۰/۰۰۹$) (نمودار ۲).



نمودار (۲): وضعیت‌های مختلف قبل از MI در بیماران فوت شده

نمودار (۱): توزیع فراوانی وضعیت بیماران قبل از MI

جدول ۱- توزیع سنی در وضعیت‌های مختلف قبل از بروز MI

وضعیت بروز	کمتر یا مساوی ۴۵ سال (%)	۴۶ تا ۶۴ سال (%)	بیشتر یا مساوی ۶۵ سال (%)
استرس روانی	۸ (۱۷/۴)	۱۹ (۴۱/۳)	۱۹ (۴۱/۳)
کار سنگین	۱۵ (۲۵/۹)	۲۳ (۳۹/۷)	۲۰ (۳۴/۵)
بعد از غذای سنگین	۱ (۹/۱)	۴ (۳۶/۴)	۶ (۴۵/۵)
خواب	۱۱ (۱۳/۴)	۳۹ (۴۷/۶)	۳۲ (۳۹)
عفونت	۱ (۲۵)	۱ (۲۵)	۲ (۵۰)
استراحت	۱۴ (۶/۹)	۷۶ (۳۷/۶)	۱۱۲ (۵۵/۴)
فعالیت معمول	۲۲ (۱۱/۳)	۸۱ (۴۱/۵)	۹۲ (۴۷/۲)

کل	۷۲ (۱۲)	۲۴۳ (۴۰/۶)	۲۸۳ (۴۷/۳)
----	---------	------------	------------

جدول ۲- شیوع عوامل خطر در وضعیت های مختلف قبل از بروز MI

عوامل خطر	فشار خون (%)		دیابت ملیتوس (%)		هیپرلیپیدمی (%)		سیگار کشیدن (%)	
	P.v	درصد	P.v	درصد	P.v	درصد	P.v	درصد
استرس روانی	۰/۱	۱۵ (۳۱/۹)	۰/۱	۱۰ (۲۱/۳)	۰/۱	۱۲ (۲۶/۱)	۰/۲	۱۹ (۳۹/۶)
کار سنگین	۰/۰۰۲	۱۲ (۲۱/۴)	۰/۰۵	۱۱ (۱۹/۳)	۰/۰۱	۱۱ (۱۹/۳)	۰/۰۱	۲۶ (۴۴/۱)
پس از غذای سنگین	۰/۰۳	۱ (۹/۱)	۰/۴	۴ (۳۶/۴)	۰/۵	۴ (۳۶/۴)	۰/۲	۳ (۲۵)
خواب	۰/۴	۳۱ (۳۸/۳)	۰/۰۳	۳۱ (۳۸/۳)	۰/۲	۳۰ (۳۷)	۰/۱	۲۶ (۳۲/۱)
عفونت	۰/۵	۲ (۵۰)	۰/۳	۲ (۵۰)	۰/۳	۲ (۵۰)	۰/۵	۱ (۲۵)
استراحت	۰/۰۰۱	۹۹ (۴۸/۸)	۰/۳	۶۱ (۳۰/۲)	۰/۲	۷۰ (۳۴/۸)	۰/۱	۶۸ (۳۴/۳)
فعالیت معمول روزانه	۰/۴	۷۷ (۳۹/۱)	۰/۳	۵۵ (۲۷/۹)	۰/۳	۶۶ (۳۳/۷)	۰/۳	۸۰ (۴۲/۶)

بحث

انفارکتوس میوکارد از علل عمده مرگ و میر در جوامع می باشد^(۴). که به دنبال وضعیت های مختلف نظیر استرس، کارسنگین، فعالیت های روزانه، عفونت فعال یا در وضعیت استراحت رخ می دهد. مطالعه ما به ارزیابی این وضعیت ها پرداخت:

در مطالعه حاضر به طور کلی MI بیشتر در وضعیت استراحت و به دنبال فعالیت معمول روزانه رخ داده است. در گروه سنی بالای ۴۵ سال هم همین نتایج به دست آمد. در حالیکه در گروه سنی زیر ۴۵ سال به ترتیب فعالیت معمول روزانه و کار سنگین شیوع بیشتری داشتند.

Stewart و همکارانش^(۵) نشان دادند که MI به دنبال فعالیت ورزشی در جوانان شایع تر بوده در حالی که MI در افراد مسن بیشتر در وضعیت استراحت رخ می دهد. در افرادی که به دنبال استرس روانی دچار MI شده اند سیگار از سایر ریسک فاکتورهای متابولیک (دیابت، فشار خون بالا و هیپرلیپیدمی) شیوع بیشتری داشت (۳۹/۶٪). علت بروز MI در آنها را می توان به تحریک شدید سمپاتیک نسبت داد.

Rozanski و همکاران^(۶) در مطالعه ای نشان دادند که استرس های روانی با فعال کردن سیستم سمپاتیک باعث افزایش فشارخون و ضربان قلب، همچنین اثر مستقیم روی اندوتلیوم عروق و تحریک

انقباض عروقی می گردد. علاوه بر این، استرس پایداری الکتریکی قلب را کاهش می دهد. این اثرات می تواند برای هفته ها بعد از یک واقعه استرس زا پایدار بماند.

Hung و Narkiewicz^(۷,۸) به این نتیجه رسیدند که سیگار باعث افزایش سطح اپی نفرین پلازما به میزان سه برابر می شود. در ضمن فشار خون سیستولیک و دیاستولیک و ضربان قلب هم به طور خطی افزایش یافت (افزایش ضربان حدود ۳۷ ضربه در دقیقه) و نکته جالب توجه پایدار ماندن اثرات سیگار از جمله اثر ماکزیم تجمع پلاکتی و سطح بالای کاتکول آمین (به مدت حدوداً ۱۰ تا ۲۰ دقیقه بعد از سیگار کشیدن) علی رغم مصرف آسپرین است. همچنین نیکوتین و دیگر مواد سمی موجود در سیگار از راه تحریک آزادسازی وازوپرسین و اثر مستقیم بر اندوتلیوم باعث انقباض عروق می گردند.

با توجه به مطالعه حاضر و موارد فوق می توان این طور نتیجه گرفت که استرس های روانی و سیگار هر دو باعث فعالیت سیستم سمپاتیک می شوند، این امر به ویژه در افراد با اختلالات زمینه ای اندوتلیال عروق کرونر باعث افزایش ناگهانی فشار خون، ضربان قلب، تحریک تجمع پلاکتی و انقباض عروق کرونر می شود که همگی زمینه ساز بروز MI هستند.

در مطالعات Kunik و Fuster و همکاران^(۱۱،۱۲) شایع ترین ساعت

بروز MI صبح ذکر شده است و علت آنرا به استرس های روانی و فعالیت بدنی و تغییرات هورمونی از جمله رها شدن کورتیزول و کاتکول آمین ها و افزایش تجمع پلاکتی به دنبال بیدار شدن نسبت داده اند. در مطالعه انجام شده در ساری^(۱۳) و مطالعه Krantz و همکاران^(۱۴) شایع ترین ساعت بروز MI صبح و غروب بوده است و علت بروز MI در غروب استرس روانی در این ساعات ذکر شده است. در مطالعه ما استرس های روانی در غروب بیش از ساعات اولیه صبح عامل بروز MI بودند. (۳۴/۸٪ در مقابل ۲۳/۹٪) که احتمالاً اختلاف ساعت بروز MI در جوامع مختلف، تفاوت زمان شیوع استرس های روانی می باشد.

در مطالعه ما افرادی که در وضعیت استراحت دچار MI شده بودند بیشترین مرگ و میر را داشته که با شرایط افراد در این گروه هماهنگ بود. به طوری که اولاً اغلب افراد در این گروه بالای ۴۵ سال قرار داشتند (۵۵/۴٪) و ثانیاً عوامل خطر دیابت، هیپرلیپیدمی و به ویژه فشار خون در آنها شایع بود و ثالثاً در وضعیت استراحت Antero septal MI که وسعت بالایی دارد نسبت به سایر سطوح MI به طور معنی داری شیوع بیشتری داشت (P = ۰/۰۱).

Mittlemen و همکاران^(۱۵) هم بیان کردند افرادی که به دنبال فعالیت بدنی دچار MI شده بودند نسبت به افرادی که در وضعیت بدون تحرک MI کرده اند طول عمر بیشتری داشتند که این مطلب در مطالعه ما نیز مشاهده گردید. البته از طرفی شایع ترین وضعیت بروز MI در این مطالعه وضعیت استراحت بوده که این امر هم می تواند دلیل دیگری برای افزایش مرگ و میر در این وضعیت باشد.

References

- 1- Chi .J.s, Kloner.R.A. *Stress and myocardial infarction*. Heart, 2003; 89:475-476.
- 2- Sumiyoshi. T, Haze. K, Saito. M, Fukami. K, Goto.Y, Hiramori.K. *Evaluation of clinical factors*

در مطالعه ما بیماران دیابتی نسبت به افراد غیر دیابتی به طور معنی داری بیشتر در هنگام خواب دچار MI شده بودند. (۱۷/۸٪ در مقابل ۱۱/۸٪، P=۰/۰۳). علت این موضوع احتمالاً همراهی اختلالات نوروپاتی اتونوم ثابت شده در افراد دیابتی و در عین حال وجود نوسانات فعالیت اتونوم در هنگام خواب است که با تحریک سیستم سمپاتیك به طور غیر طبیعی زمینه ساز شروع وقایع کرونری در افراد دیابتی می باشد. ثانیاً، همان گونه که می دانیم در خواب به ویژه در مرحله REM و در دیابت QT interval افزایش می یابد و QT interval طولانی می تواند نشانه ای از مستعد بودن به وقایع کرونری باشد.

در مطالعات Schouten و Festa^(۱۰،۹) بیان شده که QT interval طولانی به عنوان ریسک مستقلی برای بیماری های قلبی - عروقی مطرح است و عدم تعادل اتونوم یک مکانیسم عمده آن است. QT Interval طولانی شده به طور شاخص نقش پیشگویی کننده ای را برای تمام علل مرگ و میر از جمله مورتالیتی بیماری های ایسکمیک قلب دارد و به عنوان مارکری از آترواسکلروز ساب کلینیکی مطرح است که نتایج به دست آمده در مطالعه ما با مطالعات دیگران مشابهت دارد.

در مطالعه حاضر شایع ترین ساعت بروز MI، ۱۲ ظهر تا ۶ بعد از ظهر بود و در گروهی که به دنبال استرس روانی دچار MI شده بودند ۶ بعد از ظهر تا ۱۲ شب و در گروهی که به دنبال کار سنگین دچار MI شده بودند ساعت ۶ صبح تا ۱۲ ظهر شایع ترین ساعت بروز MI بوده است.

بر پایه مطالعه ما و مطالعه Kunik^(۱۱) که بیان کرده ۷٪ ایسکمی ها در ساعات اولیه صبح به دنبال فعالیت شدید رخ می دهد، ارتباط بین سطح فعالیت بدنی شدید با بروز MI در ساعات اولیه صبح ثابت می شود.

- involved in onset of myocardial infarction. JPN Circ J 1986; 50(2):164-73.
- 3- Tofler.GH, Stone.PH, Maclure.M, Edelman.E, Davis.VG. Robertson.T, et al. *Analysis of*

- Possible Triggers of acute myocardial infarction (the MILIS study).* Am J Cardiol. 1990;66(1): 22-7.
- 4- Braunwald.E, Zipes.D.P,Libby.P. *Heart disease*, W.B.Saunders company 2001; 2:1114.
- 5- Stewart. R.A.H, Robertson. M.C, Wilkins.G.T, Low.C.J.S, Restieaux.N.J. *Association between activity at onset of symptoms and outcome of acute MI*, Journal of the American College of Cardiology, 1997;29:250-253.
- 6- Rozanski.A, Blumenthal.J.A, Kaplan.J. *Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implication for therapy*, Circulation 1999; 99: 2192-2217.
- 7- Hung.J, Lam.J.Y.T, Lacoste.L, Letchacovski.G. *Cigarette smoking acutely increases Platelet thrombus formation in patients with coronary artery disease taking Aspirin.* Circulation, 1995; 92:2432-2436.
- 8- Narkiewicz. K, Van de Borne.P.J.H, Haudberg.M, Cooley.R.L, Winniford.MD, Davison.D.E, et al. *Cigarette smoking increases sympathetic outflow in humans*, Circulation 1998;98:528-534.
- 9- Schouten.EG, Dekker.JM, Meppelink.P, Kok.FJ, Vandenbrocke and Pool. J. *QT interval prolongation predicts cardiovascular mortality in an apparently healthy population.* Circulation, 1991; 84:1516-15
- 10- Festa.a, D'Agostin.R, Rautaharju.p, O'Leary. D.H, Rewers.M, Mykkanen.L, et al. *Is QT Interval a marker of subclinical atherosclerosis in non diabetic subjects?* Stroke 1999; 30:1566-1571.
- 11- Kunik.B. *Circadian variation in the efficacy of tissue-type plasminogen activator*, Circulation, 1995; 91:1341-1346.
- 12- Fuster.v, Alexander.R.W, O'rourke. R.A, *The heart.* Mc Graw-Hill company 2001; 1:1147.
- ۱۳- هادیان. خسرو، محسنی. اسددا...، فجرى. وحید، گرشاسب. جلال. *روز و ساعت وقوع MI در بیمارستانهای آموزشی شهر ساری در سال های ۷۴-۱۳۷۰*، مجله علمی- پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران، سال هشتم، شماره ۱۹، تابستان ۱۳۷۷ (۳۳-۳۱)
- 14- Krantz.D.S, Kop.W.J,Gabbay.F.H, Rozanski.A, Barnard.M, Klein.J, et al. *Circadian variation of ambulatory MI*, Circulation 1996;93:1364-1371.
- 15- Mittleman.M.A, Maclure.M, Tofler.G.H, Sherwood.J.B, Goldberg.R.J, Muller.J.E. *Triggring of acute MI by heavy physical exertion-protection against triggering by regular exertion*, New England Journal of Medicine, 1993; 329:1677-1683.