

2006년 2월
석사학위논문

하지 수술에서 고비중 Levobupivacaine과
Bupivacaine을 사용한 일측성 척추마취의
비교연구

조선대학교 대학원

의 학 과

이 세 정



하지 수술에서 고비중 Levobupivacaine과
Bupivacaine을 사용한 일측성 척추마취의
비교연구

Unilateral Spinal Anesthesia with Hyperbaric
Levobupivacaine and Bupivacaine for Lower Limb
Surgery

2006월 2월 일

조선대학교대학원

의학과

이세정

하지 수술에서 고비중 Levobupivacaine과
Bupivacaine을 사용한 일측성척추마취의
비교연구

지도교수 유 병 식

이 논문을 의학석사 학위신청 논문으로 제출함.

2005년 11월 일

조 선 대 학 교 대 학 원

의 학 과

이 세 정

이세정의 석사학위 논문을 인준함

위원장 조선대학교

교수

조남수



위원 조선대학교

교수

유병식



위원 조선대학교

교수

임경준



2005년 11월 일

조선대학교 대학원

목 차

| | |
|---------|-----|
| 표목차 | ii |
| 영문초록 | iii |
| 서론 | 1 |
| 대상 및 방법 | 2 |
| 결과 | 4 |
| 고찰 | 8 |
| 참고문헌 | 11 |

표 목 차

| | |
|--|---|
| Table 1. Demographic Data | 4 |
| Table 2. Sensory and Motor Block | 5 |
| Table 3. Hemodynamic Data | 6 |
| Table 4. Sensory & Motor Block Regression Time | 7 |

Abstract

Unilateral Spinal Anesthesia with Hyperbaric Levobupivacaine and Bupivacaine for Lower Limb Surgery

Lee, Se Jung

Advisor : Prof. Yu, Byung Sik

Department of Medicine,

Graduate School of Chosun University

Background

Levobupivacaine is the isolated S-enantiomer of bupivacaine and may be a favorable alternative to bupivacaine. The author evaluated the clinical efficacy of levobupivacaine relative to bupivacaine in spinal anesthesia.

Methods

The author randomly allocated 40 ASA physical status I or II patients undergoing lower limb surgery to do unilateral spinal anesthesia with 8% glucose bupivacaine 4 mg(n=20) or 8% glucose levobupivacaine 4 mg(n=20). Spinal anesthesia was performed at the L3-4 interspace using a 25-gauge whitacre spinal needle. The lateral decubitus position was maintained for fifteen minutes after injection.

Results

Thirty minutes after injection, strictly unilateral sensory block was present in 60% and 40% of cases in levobupivacaine and bupivacaine group, respectively($P>0.05$) and unilateral motor block was observed in 90% and 85% in levobupivacaine and bupivacaine group,

respectively($P>0.05$). Levobupivacaine group had no differences as compared to bupivacaine group for spinal block resolution median time($P>0.05$).

Conclusions

It was concluded that 8% glucose levobupivacaine 4 mg and 8% glucose bupivacaine 4 mg provided similar spinal block for lower limb surgery without hemodynamic instability.

Key Words: Hyperbaric levobupivacaine, Unilateral spinal anesthesia.

서 론

척추마취는 마취유도가 빠르고 감각, 운동신경 차단에 효과적이기 때문에 하지수술에 자주 이용되고 있다. 그러나 저혈압과 배뇨곤란, 천자 후 두통이 발생할 수 있고, 상대적으로 짧은 시간동안의 수술에만 선택적으로 사용되고 있다. 일측성 척추마취는 약물의 용량을 줄임으로써 양측성 척추마취에 비해 저혈압의 발생을 감소시키는 것으로 알려져 있다.¹⁻⁵⁾ Levobupivacaine은 racemic bupivacaine의 S-enantiomer인 amide 국소마취제로서 동일용량에서 sodium channel에서 효능(potency)이 감소하기 때문에 bupivacaine보다 심혈관계 독성이 적다.^{6,7)} 척추마취나 경막외 마취, 그리고 상완신경총 마취에서 고용량의 levobupivacaine은 bupivacaine과 동일한 효능을 보인다는 보고가 있지만 아직까지 일측성 척추마취에서 저용량의 levobupivacaine을 사용한 경우에 대한 연구는 이루어지지 않았다.^{8,9)}

이에 저자는 일측성 하지수술이 예정된 환자를 대상으로 저용량 고비중 levobupivacaine을 지주막하강 내로 투여한 경우와 저용량 고비중 bupivacaine을 투여한 경우에 있어서 감각차단과 운동차단의 범위와 지속시간 및 회복시간과 합병증의 발생빈도에 대해 비교 관찰하고자 한다.

대상 및 방법

본 병원에서 정규수술로 일측성 하지수술이 예정된 환자로 미국마취과학회 신체등급분류 1 또는 2등급에 해당하는 척추마취의 적용에 금기사항이 없는 20-70세 환자 40명을 대상으로 하였다. 모든 환자에서 수술 전 방문시 본 연구에 대한 설명을 하고 동의를 구하였다. 환자는 수술 전 8시간 이상의 금식을 하였고 수액은 100-150 ml/h의 속도로 투여하였으며, 마취 전처치로 midazolam 0.05 mg/kg을 수술 30분전에 근주하였다. 환자가 수술실에 도착한 후 앙와위에서 심전도 및 맥박 산소계측기, 비침습적 혈압측정기를 이용하여 산소포화도, 혈압 및 심박수를 측정하였다. 수술을 시행 받을 부위를 아래로 위치한 측와위로 환자를 위치시킨 후, 환자의 경추에서 요추까지 극돌기를 이은선이 수평이 되도록 평형계를 이용하여 수술대를 조절하였다. 이후 제 3번과 4번 요추 간에서 25G Whitacre 척추천자바늘(Pencan[®], B. Braun, Germany)을 사용하여 정중점근법으로 경막을 천자한 후 천자바늘의 구멍이(hole) 아래로 오도록 하고 준비된 국소마취제를 투여하였다. 모든 환자를 무작위로 두 군으로 나누고, 대조군(N=20)은 0.4% 고비중 bupivacaine 4 mg, 실험군(N=20)은 0.4% 고비중 levobupivacaine 4 mg을 1 ml/min의 속도로 서서히 주입한 후 15분 동안 측와위를 유지하였다. 사용된 국소마취제는 8% glucose가 첨가된 0.4% levobupivacaine 4 mg과 bupivacaine 4 mg으로, 주입되기 직전에 마취과 의사에 의해 직접 만들어졌다. 그 후 환자를 앙와위로 하고, 감각신경 차단 확인은 25G 바늘을 이용한 pin-prick test를 시행하여 수술이 가능한 피부분절에 오르기까지 3분마다 한 번씩 확인하고, 그 후 감각신경 차단이 최대 오를 때까지 5분마다 한 번씩 확인하였으며 이후 감각신경 차단이 완전히 소실될 때까지 20분마다 확인하였다. 감각신경 차단은 최대 차단 범위를 구하고, 평균값은 비차단은 0 점, L5는 1점, T10는 8점까지 점수로 환산하여 각각의 값을 정하였으며, 운동신경 차단의 정도는 modified Bromage scale²⁾을 이용하여 감각차단과 동일한 시간에 측정하였고 수술 중에는 측정하지 않았다. Modified Bromage scale은

무릎과 발을 완전히 굴곡 시킬 수 있는 상태를 차단이 되지 않은 상태로 Grade 0, 무릎은 겨우 굴곡 시키나 발은 완전히 굴곡 시킬 수 있는 상태를 부분 차단으로 Grade 1, 무릎은 굴곡 시키지 못하나 발은 굴곡 시킬 수 있는 상태를 거의 차단된 상태로 Grade 2, 무릎과 발을 모두 굴곡 시키지 못하는 상태를 완전 차단으로 Grade 3으로 표시한다. 감각신경 차단이 수술측에서 T12 이상이고 modified Bromage score가 2 이상인 경우를 차단의 발현시간으로 기록하고 수술에 적절한 상태로 판단하여 수술준비를 시작하였다. 일측성 척추마취의 성공은 비수술 측면의 감각신경 및 운동신경 차단이 0점인 경우에 성공으로 간주하였다. 수술 중 혈압과 맥박을 측정하면서 평균동맥압이 25% 이상 감소한 경우와 수축기 혈압이 90 mmHg이하인 경우 하트만 정질액 200 ml를 빠르게 주입하였고, 이에 호전을 보이지 않을 경우를 대비해 ephedrine 5 mg을 준비하였으며, 맥박이 50회 이하로 감소한 경우에는 atropine 0.5 mg을 정주하였다. 마취 중·후 발생한 구역에 대해서는 하트만 정질액 200 ml와 함께 glycopyrrolate 0.2 mg을 정주하였다. 일측성 척추마취로부터의 완전한 회복은 혈액학적인 안정, 운동·감각신경 차단의 소실, 자발 배뇨, 단독보행이 가능한 경우 회복되었다고 판단하였다.

모든 측정치는 평균 \pm 표준편차로 표시하였고 통계는 SPSS을 이용하여 분석하였다. 두 군 간의 성별의 차이와 완전한 일측성 척추마취의 성공여부 차이는 chi-square test를 사용하였고, 환자변수의 분석은 Student's t-test로 하였으며, P값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

두 군 간의 나이, 성별, 신장, 몸무게, 기준치 맥박, 혈압은 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 1)($P>0.05$).

Table 1. Demographic Data

| | Control group (n=20) | Levobupivacaine group (n=20) |
|---------------------------------------|-------------------------|---------------------------------|
| Age (yr) | 41.1 ± 14.3 | 43.8 ± 12.4 |
| Height (cm) | 166.5 ± 11.6 | 163.6 ± 6.8 |
| Weight (kg) | 68.3 ± 10.6 | 65.5 ± 11.6 |
| Sex (M/F) | 9 / 11 | 10 / 10 |
| Baseline heart rate (beat per min) | 71 ± 12.4 | 74 ± 13.5 |
| Baseline pressure(mmHg) | | |
| Systolic | 129.8 ± 13.4 | 131.3 ± 14.2 |
| Diastolic | 78.3 ± 11.3 | 83.2 ± 11.4 |

Values are mean ± SD. Control group : 8% glucose with 0.4% bupivacaine 4 mg, Levobupivacaine group : 8% glucose with 0.4% levobupivacaine 4 mg.

No significant differences between the two groups.

국소마취제 주입 20분 후의 최대 감각신경차단은 두 군 모두 수술측은 T12에서 T10 사이였고, 비수술측은 감각차단이 없거나 T12 이하였다. 운동신경차단은 수술측은 두 군 모두 modified Bromage scale 0점에서 3점 사이였고, 비수술측은 levobupivacaine군에서는 0점, bupivacaine군은 0점에서 1점 사이였다. 감각, 운동신경차단의 최대 피부분절은 두 군 간의 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 2)($P>0.05$).

Table 2. Sensory and Motor Block

| | Control group (n=20) | Levobupivacaine group (n=20) |
|--|--------------------------|---------------------------------|
| Highest sensory level (dependent side) | 6.30 ± 2.25 (T12-T10) | 6.30 ± 2.20 (T12-T10) |
| Highest sensory level (nondependent side) | 2.55 ± 1.75 (0-T12) | 1.75 ± 2.75 (0-T12) |
| Motor block (dependent side) | 3.0 ± 0 (0-3) | 2.7 ± 0.92 (0-3) |
| Motor block (nondependent side) | 0.05 ± 0.22 (0-1) | 0 (0) |

Values are mean ± SD. Control group : 8% glucose with 0.4% bupivacaine 4 mg, Levobupivacaine group : 8% glucose with 0.4% levobupivacaine 4 mg.

No significant differences between the two groups.

척추마취 후의 혈역학적인 변화에서 기준치 수축기 혈압에 대한 최저 수축기 혈압의 비는 두 군 간의 통계학적으로 유의한 차이가 없었으며, 확장기 혈압과 심박수의 변화도 두 군 간의 차이가 없었다(Table 3)($P>0.05$).

Table 3. Hemodynamic Data

| | Control group (n=20) | Levobupivacaine group (n=20) |
|--|-------------------------|---------------------------------|
| Lowest / baseline systolic blood pressure (mmHg) | 0.87 ± 0.08 | 0.84 ± 0.08 |
| Lowest / baseline diastolic blood pressure (mmHg) | 0.86 ± 0.09 | 0.79 ± 0.10 |
| Lowest / baseline HR (beat per min) | 0.88 ± 0.06 | 0.85 ± 0.07 |
| Number of treated patients for bradycardia | 1 / 20 | 0 / 20 |

Values are mean ± SD. Control group : 8% with glucose 0.4% bupivacaine 4 mg, Levobupivacaine group : 8% glucose with 0.4% levobupivacaine 4 mg.

No significant differences between the two groups.

감각차단이 최고높이에서 2분절 하강될 때까지 소요되는 시간은 두 군 간에 유의한 차이가 없었다. 감각차단이 완전히 소실되는 시간은 levobupivacaine 군에서 149.4 ± 26.7 분으로 대조군의 153.6 ± 29.6 분과 유의한 차이를 보이지 않았다. 운동차단 지속시간은 levobupivacaine 군에서 115.5 ± 31.2 분, 대조군에서 119.1 ± 20.5 분으로 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 4)($P>0.05$).

Table 4. Sensory & Motor Block Regression Time

| | Control group (n=20) | Levobupivacaine group (n=20) |
|----------------------------------|-------------------------|---------------------------------|
| Two level regression (min) | 87.5 ± 14.2 | 95.2 ± 18.5 |
| Complete regression (min) | 153.6 ± 29.6 | 149.4 ± 26.7 |
| Resolution to Bromage 0 (min) | 119.1 ± 20.5 | 115.5 ± 31.2 |

Values are mean \pm SD. Control group : 8% glucose with 0.4% bupivacaine 4 mg, Levobupivacaine group : 8% glucose with 0.4% levobupivacaine 4 mg. No significant differences between the two groups.

환자가 수술 중 통증을 호소한 경우는 levobupivacaine 군에서 2명, bupivacaine 군에서 2명이었으며 이 환자들에게는 전신마취를 시행하였다. 구역은 levobupivacaine 군에서 2명, bupivacaine 군에서 2명이었으며 glycopyrrolate 0.2 mg 투여로 호전되었고 bradycardia가 동반된 경우에는 atropine 0.5 mg을 투여하였다. 이상의 부작용은 두 군에서 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($P>0.05$).

고 찰

Racemic bupivacaine의 S-enantiomer인 levobupivacaine은 bupivacaine에 비하여 평균 심장지수 및 심박출 계수가 감소되는 정도가 적어 심혈관계 부작용을 감소시킬 수 있으나⁶⁾ 척추마취에서 동일 용량으로 사용했을 때 같은 효과를 보일 수 있는지는 아직 정립되지 않았다. Kopacz 등은⁹⁾ 하복부 수술에서 0.75% levobupivacaine과 bupivacaine으로 경막외마취를 시행했을 때 동일용량에서 최고 감각신경 차단 범위와 소요되는 시간에 있어 유의한 차이를 보이지 않는다고 발표했다. Alley 등은¹⁰⁾ 고비중의 0.5% levobupivacaine과 bupivacaine을 4 mg에서 12 mg까지 증량하여 척추마취를 시행하였을 때 감각신경 차단의 정도와 회복시간에 있어 차이가 없음을 보고하였고, Cappelleri 등은¹¹⁾ 고비중의 0.5% levobupivacaine 5 mg을 이용한 척추마취가 무릎관절경을 시행하는데 충분하고, 감각신경 차단으로부터의 회복 시간도 매우 빠르다는 것을 보고하였다.

Valanne 등은¹²⁾ 수술부위 일측의 척추마취를 시행할 때 측와위 자세의 유지가 저용량의 일측성 척추마취의 실패를 줄이는데 기여한다고 하였다. 또한 Enk는¹³⁾ 저용량을 사용하여 약물의 부피와 용량을 감소시키고 5-30분동안 측와위를 유지시키는 술기가 일측성 척추마취를 성공시키는데 가장 좋은 방법이라고 발표하였다. 일측성 척추마취방법은 회복시간까지 소요되는 시간이 단축되기 때문에 외래환자들에게 시행하는 시술시 유용하게 이용되고 있다.^{3-5,12,14,15,17)} 고비중 bupivacaine 10 mg을 27G Quincke 바늘을 사용하여 1 ml/min 속도로 주입한 척추마취에서 일측성과 양측성의 효과를 비교했을 때 20분동안 측와위를 유지한 일측성 척추마취에서는 수술부위 반대측의 냉감이 45.7%에서만 사라진데 반해 약물 주입 후 바로 양와위를 취한 양측성 척추마취에서는 수술부위 반대측의 냉감이 100%에서 사라졌다.¹⁶⁾ 본 연구에서는 25G Whitacre 바늘을 이용하여 같은 속도로 4 mg을 사용하여 15분동안 측와위를 유지했을 때 완전한 일측성 마취의 성공률은 40%였다. 이러한 감각신

경 차단 발현은 지주막하 국소마취제의 분포와 연관된다. 양측성 척추마취에서 국소마취제는 쉽게 뇌척수액과 혼합되어 확산되는 반면, 일측성 척추마취에서는 약제가 층류를 형성하며 느린 속도로 퍼져나가기 때문에 뇌척수액의 혼합을 감소시킨다. 이러한 확산 감소와 연관된 교감신경 차단 발현시간이 양측성 척추마취에 비해 보다 안정된 심혈관계의 항상성에 기여하는 것으로 보인다.¹⁷⁾ 일측성 척추마취의 성공여부는 자세의 변화, 국소마취제의 용량과 비중, 바늘의 형태, 약물 주입 속도 등에 의해 영향을 받으며,¹⁸⁻²¹⁾ 그 밖에 여러 다른 요소들에 의해 영향을 받을 수 있다.

본 연구에서는 약물을 고비중으로 직접 혼합하기 때문에 척추마취 시행 후 발생할 수 있는 감염의 가능성을 증가시킬 수 있고, 만들어진 혼합물에 있어서 dextrose와 결합한 약물의 비중에 있어서도 빈번하게 오차가 발생할 수 있다. 또한 수술 전 15분간의 측와위 유지를 위해 기다리는 시간이 현실적으로 수술시간을 연장시키는 것으로 생각되지만, 마취 유도로부터 수술이 시작될 때까지의 시간이 5분정도밖에 차이가 나지 않으므로 현실적인 문제라기 보다는 이론적인 문제라 할 수 있겠다.¹⁴⁾ 또한 Alley 등의¹⁰⁾ 보고에서와 마찬가지로 척추마취시 고비중 levobupivacaine을 사용한 경우 고비중 bupivacaine을 사용한 경우와 비교했을 때 뚜렷한 임상적 장점을 보이지는 않았는데 이는 혈액학적 부작용을 일으키기에는 너무 저용량을 사용했기 때문인 것으로 생각된다.

본 연구에서는 bupivacaine에 비해 상대적으로 심혈관계 독성이 적은 levobupivacaine을 고비중 저용량 일측성 척추마취를 했을 때 bupivacaine의 감각신경과 운동신경의 차단 시간이나 회복되는데 소요되는 시간에 있어 유의한 차이가 없는 것으로 확인되었으며 측와위에서 8% glucose가 첨가된 levobupivacaine 4 mg을 1 ml/min의 속도로 주입하여 15분간의 체위고정을 유지함으로써 얻은 일측성 척추마취의 성공률은 60%였다.

결론적으로 일측성 척추마취에 사용한 고비중 levobupivacaine은 고비중 bupivacaine과 임상적 효율성이 거의 동등한 것으로 생각된다. 따라서 일측성

적추마취시 고비중 levobupivacaine 사용은 고비중 bupivacaine을 대체할 수 있을 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Casati, A. Vinciguerra, F.. "Intrathecal anesthesia." *Curr Opin Anesthesiol* 15: 543-551, 2002.
2. Liu, SS. Ware, PD. Allen, HW. Neal JM. et al.. "Dose-response characteristics of spinal bupivacaine in volunteers: clinical implications for ambulatory anesthesia." *Anaesthesiology* 85: 729-736, 1996.
3. Casati, A. Fanelli, G.. "Unilateral spinal anesthesia: state of the art." *Minerva Anesthesiol* 67: 855-862, 2001.
4. Kuusniemi, KS. Pihlajamaki, KK. Pitkanen, MT.. "A low dose of plain or hyperbaric bupivacaine for unilateral spinal anesthesia." *Reg anesthes Pain Med* 25: 605-610, 2000.
5. Dobrydnjov, I. Axelsson, K. Thorn, S-E. Matthiesen, P. et al.. "Clonidine combined with small-dose bupivacaine during spinal anesthesia for inguinal herniorrhaphy: a randomised double-blinded study." *Anesth Analg* 96: 1496-1503, 2003.
6. Bardsley, H. Gristwood, R. Baker, H. Watson, N. et al.. "A comparison of the cardiovascular effects of levobupivacaine and rac-bupivacaine following intravenous administration to healthy volunteer." *Br Clin Pharmacol* 46: 245-249, 1998.
7. Morrison, S. Dominguez, J. Frascarolo, P. Reiz, SA. et al.. "Comparison of the electrocardiographic cardiotoxic effects of racemic bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine in anesthetized swine." *Anesth Analg* 90: 1308-1314, 2000.
8. Cox, C. Faccenda, K. Gilhooly, C.. "Extradural S(-)-bupivacaine: comparison with racemic RS-bupivacaine." *Br J anesthes* 80: 289-293, 1998.
9. Kopacz, D. Allen, H. Thompson, G. Gale, E. et al.. "Comparison of epidural levobupivacaine 0.75% with racemic bupivacaine for lower abdominal surgery." *Anesth Analg* 90: 642-648, 2000.
10. Alley, EA. Kopacz, DJ. McDonald, SB. Liu, SS. et al.. "Hyperbaric

- spinal levobupivacaine: a comparison to racemic bupivacaine in volunteers.
" *Anesth Analg* 94: 188-193, 2002.
11. Cappelleri, G. Aldegheri, G. Danelli, G. Marchetti, C. et al. " Spinal anesthesia with hyperbaric levobupivacaine and ropivacaine for outpatient knee arthroscopy." *Anesth Analg* 101: 77-82, 2005.
 12. Valanine, JV. Korhonen, AM. Jokela, RM. Korttila, KK. et al. " Selective spinal anesthesia: a comparison of hyperbaric bupivacaine 4mg versus 6mg for outpatient knee arthroscopy." *Anesth Analg* 93: 1377-1379, 2001.
 13. Enk, D.. "Unilateral spinal anaesthesia: gadget or tool?" *Curr Opin Anaesthesiol* 11: 511-515, 1998.
 14. Fanelli, G. Borghi, B. Casati, A. Bertini, L.. "Unilateral bupivacaine spinal anesthesia for outpatient knee arthroscopy." *Italian Study Group on Unilateral Spinal Anesthesia. Can J Anaesth* 47: 746-751, 2000.
 15. Borghi, B. Stagni, F. Bugamelli, S. Paini, MB.. "Unilateral spinal block for outpatient knee arthroscopy: a dose-finding study." *J Clin Anesth* 15: 351-356, 2003.
 16. Lee, SM. Oh, SCH. Yu, SJ. Yoon, KJ.. "A comparison of the incidence of hypotension during unilateral vs conventional spinal anesthesia with hyperbaric bupivacaine." *Korean J Anesthesiol* 46: 41-45, 2004.
 17. Bridenbaugh, PO. Greene, NM.. "Spinal neural blockade. In: Neural blockade in clinical anesthesia and management of pain." *Philadelphia, JB Lippincott* 213-251, 1988.
 18. Tanasichuk, MA. Shultz, EA. Matthews, JH. Van Bergen, F.. " Spinal Hemianalgesia: an evaluation of a method, its applicability and influence on the incidence of hypotension." *Anaesthesiology* 22: 74-85, 1961.
 19. Pittoni, G. Toffoletto, F. Calcarella, G. Zanette, G. et al.. "Spinal anesthesia in outpatient knee surgery: 22-gauge versus 25-gauge sprotte needle." *Anesth Analg* 81: 73-79, 1995.
 20. Esmaglu, A. Boyaci, A. Ersoy, O. Talo, R. et al.. "Unilateral spinal anesthesia with hyperbaric bupivacaine." *Acta Anaesthesiol Scand* 42: 1083-1087, 1998.
 21. Casati, A. Fanelli, G. Cappelleri, G. Leoni, A. et al.. "Does speed

of intrathecal injection affect the distribution of 0.5% hyperbaric bupivacaine?" *Br J Anaesth* 81: 355-357, 1998.