

Đánh giá kỹ thuật nội soi đặt vòng thắt dạ dày điều trị bệnh béo phì tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức

Bùi Thanh Phúc, Trần Bình Giang

Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức

Từ khóa:

Béo phì, phẫu thuật nội soi đặt vòng thắt dạ dày.

Địa chỉ liên hệ:

Bùi Thanh Phúc
Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức
40 Tràng Thi, Hoàn Kiếm, Hà Nội
Điện thoại: 0973872940
Email: phucbui thanh@gmail.com

Ngày nhận bài: 06/8/2019

Ngày duyệt: 22/8/2019

**Ngày chấp nhận đăng:
04/9/2019**

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Béo phì là một tình trạng bệnh lý đang gia tăng tại Việt Nam, phẫu thuật nội soi đặt vòng thắt dạ dày được ứng dụng trong điều trị bệnh lý này. Nghiên cứu nhằm đánh giá kỹ thuật nội soi đặt vòng thắt dạ dày điều trị bệnh béo phì tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu can thiệp lâm sàng không đối chứng trên 71 người bệnh được phẫu thuật nội soi đặt vòng thắt dạ dày từ tháng 5/2007 đến tháng 7/2017.

Kết quả: 71 người bệnh được thực hiện kỹ thuật nội soi đặt vòng thắt dạ dày. Các người bệnh được dùng kháng sinh dự phòng 87,3% dùng cefazolin và 12,7% dùng cefuroxime. Tỷ lệ phẫu thuật nội soi thành công là 100%. Tất cả các người bệnh đều được đặt 4 trocar để phẫu thuật đặt vòng. 59,2% người bệnh được cố định đai bằng 3 mũi chỉ vào mặt trước dạ dày và 40,8% được cố định bằng 4 mũi chỉ vào mặt trước dạ dày. Tỷ lệ trượt đai là 1,4% không có trường hợp nào tử vong, thủng thực quản và dạ dày.

Kết luận: Nghiên cứu cho thấy trong phẫu thuật nội soi đặt vòng thắt dạ dày việc dùng kháng sinh dự phòng là cần thiết nhưng không cần tăng liều dùng ở các người bệnh béo phì, áp lực ổ bụng tăng hơn so với phẫu thuật nội soi ổ bụng thông thường không ảnh hưởng đến chức năng tim và huyết áp trong mổ, đặt 4 trocar là đủ để đảm bảo phẫu tích và đặt đai. Việc cố định đai là cần thiết để giảm nguy cơ trượt đai sau mổ.

Evaluating results of laparoscopic gastric banding surgery to manage the obesity at Viet Duc University Hospital

Bui Thanh Phuc, Tran Binh Giang

Viet Duc University Hospital

Abstract

Introduction: Obesity is an increasing trends in Vietnam. Laparoscopic gastric band is an option to manage this problem. The aim of study is to evaluate the result of laparoscopic gastric banding for treatment of obesity in Viet Duc University Hospital

Material and Methods: An uncontrolled interventional clinical trial in 71 patients underwent laparoscopic gastric banding from May 2007 to July 2017

Results: 71 patients underwent laparoscopic gastric banding enrolled in this series. Of them, prophylactic antibiotics including cefazolin was in 87.3% and cefuroxime in 12.7%. The successful rate of procedure was 100%. All patients were placed with 4 trocars. 59,2% of patients were fixed with 3 stitches to the front of stomach and 40,8% were fixed by 4 stitches to front of stomach. The postoperative complications for band migration was 1,4%. No deaths neither complications such as perforation of the esophagus and stomach were observed.

Conclusion: The study found that prophylactic antibiotic is necessary, however the dosage is not needed to increase in obesity patients. The intraabdominal pressure is higher than conventional laparoscopic surgery, but it does not affect blood pressure as well as cardiovascular system. 4 trocars placed is good enough. The band needs to be fixed in order to avoid the postoperative migration.

Keywords: Obesity, laparoscopic gastric banding

I. Đặt vấn đề

Trên thế giới hiện nay có 2,1 tỷ người bị thừa cân và béo phì chiếm gần 30% dân số, 5% nguyên nhân tử vong trên toàn cầu có liên quan tới thừa cân và béo phì. Tại Việt Nam, tình trạng thừa cân và bệnh béo phì cũng đang ngày một gia tăng, theo số liệu của viện dinh dưỡng tỷ lệ thừa cân béo phì ở người trưởng thành hiện nay là 6,6%. Từ khi được Belachew thực hiện lần đầu tiên năm 1993, phẫu thuật đặt vòng thắt dạ dày giảm béo qua nội soi (LAGB) dần được ứng dụng rộng rãi trên thế giới và cho kết quả đáng khích lệ. Từ tháng 5 năm 2007, phẫu thuật nội soi đặt vòng thắt dạ dày điều trị bệnh béo phì được thực hiện tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức. Nghiên cứu nhằm đánh giá kỹ thuật nội soi đặt vòng thắt dạ dày điều trị bệnh béo phì tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức.

II. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu: Các người bệnh béo phì được phẫu thuật nội soi đặt vòng thắt dạ dày tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức từ tháng 5/2007 đến tháng 7/2017 với các tiêu chuẩn sau:

Tuổi dưới 65

BMI ≥ 30 kèm bệnh phổi hợp: cao huyết áp,

đái đường, tăng cholesterol máu, đau khớp... hoặc BMI ≥ 35 .

Điều trị nội khoa thất bại sau 1 năm điều trị.

Người bệnh (NB) không có chống chỉ định phẫu thuật nội soi ổ bụng: suy tim mất bù, bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính.

Phương pháp nghiên cứu: Là nghiên cứu can thiệp lâm sàng không đối chứng (đánh giá người bệnh trước và sau mổ).

Phương pháp phẫu thuật: NB được gây mê nội khí quản (NKQ), nằm ngửa, đầu cao, 2 chân dạng một góc 90°, cố định chắc chắn vào bàn mổ. Phẫu thuật viên đứng giữa 2 chân người bệnh, người cầm camera đứng bên phải NB, người phụ mổ đứng bên trái, màn hình chính đặt bên trái ngang mức vai người bệnh.

Phẫu thuật bắt đầu bằng việc quan sát đánh giá toàn bộ ổ bụng, tình trạng gan đặc biệt là gan trái, vùng tâm vị dạ dày. Phẫu tích bắt đầu góc tâm phình vị bằng cách giải phóng dây chằng hoành dạ dày, tạo ra khoảng tự do sau bên trái tâm vị. Bên phải phẫu tích qua mạc nối nhỏ, đi vào khoảng trước cột trụ phải cơ hoành sau tâm vị, tạo đường hầm sau tâm vị và phần trên mặt sau phình vị dạ dày. Một kẹp phẫu tích cong không chấn thương

được luồn qua đường hầm qua bên phải tâm vị tới khoảng trống đã được tạo ra. Vòng thắt dạ dày được đưa vào ổ bụng qua lỗ trocar ở dưới sườn trái, đưa vòng qua đường hầm phía sau từ trái sang phải và khớp lại ở bên phải tâm vị. Vòng được cố định bằng 3-4 mũi chỉ ethibond 3.0 khâu trên thành phình vị lớn tạo nếp gấp che phủ bao quanh vòng. Bộ phận điều chỉnh vòng được cố định vào cân cơ thẳng to ở vị trí phía dưới lỗ vào ở dưới sườn trái.

Theo dõi và điều trị sau mổ

Ngày đầu tiên sau mổ, chụp lưu thông dạ dày với thuốc cản quang để kiểm tra vị trí vòng và các tai biến có thể như thủng thực quản hay dạ dày mà không phát hiện được trong mổ. Người bệnh được uống nước ngày đầu tiên.

Ngày thứ hai, người bệnh xuất viện, trong tuần đầu tiên sau mổ người bệnh ăn chất lỏng sau đó ăn đặc dần.

Sau 1 tháng người bệnh được kiểm tra và điều chỉnh vòng lần đầu tiên.

Người bệnh được đánh giá kết quả sớm: lưu thông dạ dày, các tai biến, biến chứng và tỷ lệ tử vong.

III. Kết quả

Tư thế người bệnh

Trong nghiên cứu của chúng tôi tất cả người bệnh được đặt ở tư thế ngược so với tư thế Trendelenburg.

Kháng sinh dự phòng

Bảng 1: Kháng sinh dự phòng

Loại kháng sinh	Số người bệnh	Tỷ lệ %
Cefazolin	62	87,3
Cefuroxime	9	12,7
Tổng	71	100

Thời gian lưu thông dạ dày

Đặt thông dạ dày tất cả các người bệnh

Bảng 2: Thời gian rút thông dạ dày

Thời gian rút thông dạ dày	Số người bệnh	Tỷ lệ %
Ngay sau mổ	34	47,9
Ngày thứ 1	37	52,1
Tổng	71	100

Trong tổng số 71 người bệnh của nghiên cứu, nhóm rút thông dạ dày ngay sau mổ chiếm 47,9% còn nhóm rút thông dạ dày ngày thứ 1 sau mổ chiếm tỷ lệ 52,1%.

Tất cả các người bệnh đều được mổ nội soi thành công, không có trường hợp nào phải chuyển mổ mở.

Vị trí và số lượng trocar

Số lượng trocar: mỗi người bệnh đều được đặt 4 trocar.

Trong nghiên cứu của chúng tôi sử dụng 4 trocar: 1 trocar 10 ở mũi ức, 1 trocar 10 ở trên rốn, 1 trocar 5 ở mạng sườn phải và 1 trocar 5 ở mạng sườn trái.

Bảng 3: Vị trí trocar rốn

Vị trí trocar rốn	Số người bệnh	Tỷ lệ %
Ngay trên rốn	26	36,6
Trên rốn 3 cm	45	63,4
Tổng	71	100

Nhóm người bệnh đặt trocar ngay trên rốn chiếm 36,6%, nhóm người bệnh đặt trocar trên rốn 3cm chiếm 63,4%.

Áp lực ổ bụng: Tất cả các người bệnh đều được bơm hơi ổ bụng với áp lực 14 mmHg.

Dụng cụ vén gan: Các người bệnh đều được vén gan bằng quạt xòe.

Bảng 4: Dụng cụ cầm máu trong mổ

Dụng cụ	Số người bệnh	Tỷ lệ %
Móc điện	61	85,9
Kết hợp ligasure hoặc dao siêu âm	10	14,1
Tổng	71	100

Cố định đai: Tất cả các người bệnh đều được khâu cố định đai bằng 3 hay 4 mũi khâu ở mặt trước dạ dày.

Bảng 5: Số lượng mũi khâu cố định đai

Số lượng mũi khâu cố định đai	Số người bệnh	Tỷ lệ %
3 mũi	42	59,2
4 mũi	29	40,8
Tổng	71	100

Nhóm người bệnh cố định đai bằng 3 mũi khâu chiếm tỷ lệ 59,2%, nhóm người bệnh cố định bằng 4 mũi khâu chiếm 40,8%.

Bảng 6: Thời gian mổ và nằm viện trung bình

Thời gian	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Thấp nhất	Cao nhất
Thời gian mổ (phút)	61,8	17,47	30	120
Thời gian nằm viện (ngày)	3,7	1,41	2	13

Bảng 7: Phân bố người bệnh theo biến chứng mổ

Loại biến chứng	Số lượng	Tỷ lệ %
Tử vong	0	0
Thủng thực quản	0	0
Thủng dạ dày	0	0
Chuyển mổ mở	0	0
Đứt vòng thắt	0	0
Trượt đai	1	1,4

IV. Bàn luận

Kháng sinh dự phòng

Trong nghiên cứu của chúng tôi tất cả các người bệnh đều được dùng kháng sinh dự phòng trước mổ: 2g cefazolin hoặc cefuroxim.

Trong nghiên cứu của Dixon và cộng sự các người bệnh cũng được dùng cefazolin trước mổ [1]

Trong nghiên cứu của Balsiger và cộng sự trên 196 người bệnh béo phì phẫu thuật đặt vòng thắt dạ dày đều được dùng kháng sinh dự phòng 1.5 g cefuroxime trong thời gian khởi mê [2].

Trong nghiên cứu của Wageningen và cộng sự trên 619 người bệnh béo phì phẫu thuật đặt đai cũng được sử dụng kháng sinh dự phòng: 2g cefazoline trước phẫu thuật 30 phút [3].

Nghiên cứu của Ferraz và cộng sự trên 896 người bệnh phẫu thuật giảm béo tại Brazil chia các người bệnh thành 3 nhóm sử dụng 3 loại kháng sinh dự phòng trước mổ (nhóm 1 gồm 194 người bệnh dùng 3g ampicillin/sulbactam, nhóm 2 gồm 303 người bệnh dùng 1g ertapenem, nhóm 3 gồm 399 người bệnh sử dụng 2g cefazolin). Tỷ lệ nhiễm trùng vết mổ ở 3 nhóm lần lượt là 4%; 1,98% và 1,5%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$ [4].

Nghiên cứu của Chen và cộng sự trên 37 người bệnh phẫu thuật giảm béo tại Mỹ cho thấy việc sử dụng 2g cefazolin dự phòng trong thời gian khởi mê là đủ để đạt nồng độ MIC trong máu trong vòng 4h phẫu thuật. Nghiên cứu này kết luận việc tăng liều kháng sinh dự phòng trong phẫu thuật giảm béo là không cần thiết [5].

Áp lực ổ bụng

Guenoun và cộng sự tiến hành một nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng so sánh 15 người bệnh béo phì được đặt vòng thắt dạ dày nội soi (BMI trung bình 43) với 15 người bệnh cân nặng bình thường (BMI trung bình 23) phẫu thuật cắt túi mật nội soi hoặc cắt tử cung nội soi cho thấy áp lực ổ bụng 15mmHg có ảnh hưởng rất ít tới huyết động của người bệnh béo phì trong thời gian phẫu thuật và sự khác biệt này ở 2 nhóm người bệnh là không có ý nghĩa thống kê [6].

Nghiên cứu của Nguyễn và cộng sự trên 30 người bệnh phẫu thuật giảm béo, được chia làm 2 nhóm. Nhóm 1 có 14 người bệnh nội soi bơm áp

lực ổ bụng 15mmHg và nhóm 2 phẫu thuật mỡ mỡ. Nghiên cứu này kết luận việc bơm hơi ổ bụng và tư thế đầu thấp trong phẫu thuật giảm béo nội soi không ảnh hưởng đến huyết động của người bệnh trong thời gian phẫu thuật [7].

Nghiên cứu của Fried và cộng sự so sánh 2 nhóm: người bệnh béo phì được phẫu thuật nội soi đặt vòng thắt và người bệnh không béo phì được phẫu thuật nội soi ổ bụng cũng cho thấy bơm hơi ổ bụng và tư thế đầu thấp không ảnh hưởng tới chức năng tim trong quá trình phẫu thuật [8].

Trong nghiên cứu của chúng tôi tất cả các người bệnh đều được phẫu thuật nội soi với áp lực ổ bụng tối đa là 14mmHg.

Như vậy các nghiên cứu đều cho thấy bơm hơi ổ bụng với áp lực dưới 20 mmHg không hoặc ít ảnh hưởng tới huyết động và chức năng tim trong quá trình phẫu thuật.

Vị trí và số lượng trocar

Trong phẫu thuật đặt vòng thắt dạ dày tùy từng nghiên cứu, có các tác giả sử dụng 5 trocar nhưng cũng có những tác giả sử dụng 6 trocar.

Nghiên cứu của Ren và cộng sự sử dụng 5 trocar: 1 trocar 5 ở thượng vị dưới mũi ức, 1 trocar 5 ở mạng sườn phải, 1 trocar 5 ở hạ sườn trái, 1 trocar 15 ở trên đường trắng giữa, nằm giữa mũi ức và rốn (trocar này để đưa optic vào ổ bụng), 1 trocar 12 ở mạng sườn phải trên đường giữa đòn phải ngang mức với trocar 15 [9]. Nghiên cứu của Balsiger và cộng sự trên 196 người bệnh phẫu thuật đặt vòng thắt dạ dày cũng sử dụng 5 trocar khi phẫu thuật.

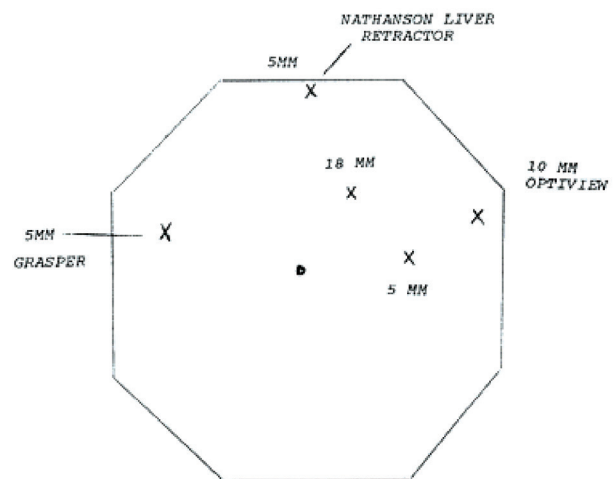
Nghiên cứu của Fielding và cộng sự trên 335 người bệnh cũng sử dụng 5 trocar nhưng vị trí các trocar khác với nghiên cứu của Ren, có 1 trocar 5 được đặt ở dưới mũi ức, 1 trocar 5 ở mạng sườn trái, 3 trocar còn lại được đặt ở mạng sườn và hạ sườn phải, trocar được dùng để đưa optic vào ổ bụng là trocar 10 được đặt ở mạng sườn phải trên đường nách trước phải [10].

Nghiên cứu của Favretti và cộng sự cũng sử

dụng 5 trocar 10 ngoài 2 trocar ở dưới mũi ức và trên rốn nằm trên đường trắng giữa, 1 trocar ở mạng sườn phải và 2 trocar còn lại ở mạng sườn và hạ sườn trái [11].

Chakravartty và cộng sự nghiên cứu 99 trường hợp người bệnh béo phì với kỹ thuật 1 đường rạch (single incision), tuy nhiên kỹ thuật này làm kéo dài cuộc mổ hơn so với kỹ thuật nội soi sử dụng nhiều trocar [12].

Các nghiên cứu có số lượng và vị trí trocar khác nhau tùy thuộc vào các phẫu thuật viên, việc sử dụng các trocar cho các dụng cụ khác nhau cũng thay đổi tùy thuộc vào các tác giả. Trong nghiên cứu của chúng tôi sử dụng 4 trocar: 1 trocar 10 ở mũi ức, 1 trocar 10 ở trên rốn, 1 trocar 5 ở mạng sườn phải và 1 trocar 5 ở mạng sườn trái. Theo chúng tôi 4 trocar là đủ để phẫu thuật thuận lợi.



Hình1: Vị trí đặt trocar theo Ren

Cố định đai

Nghiên cứu của Korenkov và cộng sự trên 115 người bệnh các người bệnh đều được cố định đai bằng cách khâu dạ dày ở mặt trước phủ lên phía trên đai, trong các trường hợp không thể khâu dạ dày với dạ dày có thể khâu dạ dày với thực quản hay với cột trụ hoành [13].

Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên của

Lazzati và cộng sự trên 81 người bệnh chia làm 2 nhóm, nhóm 1 có 41 người bệnh được cố định đai bằng 3-4 mũi khâu dạ dày với dạ dày ở mặt trước dạ dày và đai thắt, nhóm 2 có 40 người bệnh không được khâu cố định đai như ở nhóm 1. Sau 2 năm nghiên cứu tỷ lệ giảm cân thời gian nằm viện và thời gian mổ không có sự khác biệt nhưng ở nhóm 2 không cố định đai có 3 người bệnh bị trượt đai (tương ứng 7,5%) còn nhóm 1 không có người bệnh nào trượt đai. Nghiên cứu này khuyến cáo việc cố định đai bằng các mũi khâu dạ dày với dạ dày ở mặt trước là cần thiết để làm giảm tỷ lệ trượt đai sau phẫu thuật [14].

Nghiên cứu của Han và cộng sự trên 41 người bệnh chia làm 2 nhóm, nhóm 1 được cố định đai bằng 2 mũi chỉ ethibond 3.0 khâu dạ dày với dạ dày ở mặt trước (21 người bệnh), nhóm 2 với 20 người bệnh không được cố định đai. Nghiên cứu này cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ giãn túi dạ dày hay trượt đai ở 2 nhóm sau mổ. Tuy nhiên nghiên cứu của Han có số người bệnh ít hơn so với nghiên cứu của Lazzati, mặt khác nghiên cứu này có thời gian theo dõi sau mổ tương đối ít, chỉ 12 tháng sau mổ ít hơn so với theo dõi 2 năm sau mổ của Lazzati [15].

Chúng tôi cố định đai ở tất cả các người bệnh bằng chỉ ethibond 3.0, khâu dạ dày với dạ dày ở mặt trước. Việc cố định đai giúp giảm tỷ lệ trượt đai. Tỷ lệ trượt đai trong nghiên cứu của chúng tôi là 1,4% thấp hơn so với nghiên cứu của Lazzati có tỷ lệ trượt đai lên tới 7,5% khi không cố định đai.

V. Kết luận

Nghiên cứu cho thấy trong phẫu thuật nội soi đặt vòng thắt dạ dày việc dùng kháng sinh dự phòng là cần thiết nhưng không cần tăng liều dùng ở các người bệnh béo phì, áp lực ổ bụng tăng hơn so với phẫu thuật nội soi ổ bụng thông thường không ảnh hưởng đến chức năng tim và huyết áp trong mổ, đặt 4 trocar là đủ để đảm bảo phẫu tích và đặt đai. Việc cố định đai là cần thiết để giảm nguy cơ trượt đai sau mổ.

Tài liệu tham khảo

1. S. Agrawal (2016). Obesity, Bariatric and Metabolic Surgery, Springer Cham Heidelberg New York Dordrecht London,
2. B. M. Balsiger, D. Ernst, D. Giachino và cộng sự (2007). Prospective evaluation and 7-year follow-up of Swedish adjustable gastric banding in adults with extreme obesity. J Gastrointest Surg, 11 (11), 1470-1476; discussion 1446-1477.
3. B. van Wageningen, E. O. Aarts, I. M. Janssen và cộng sự (2011). Access-port fixation on the left pectoral fascia in laparoscopic adjustable gastric banding. Obes Surg, 21 (3), 386-390.
4. A. A. Ferraz, L. T. Siqueira, J. M. Campos và cộng sự (2015). ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS IN BARIATRIC SURGERY: a continuous infusion of cefazolin versus ampicillin/sulbactam and ertapenem. Arq Gastroenterol, 52 (2), 83-87.
5. X. Chen, C. E. Brathwaite, A. Barkan và cộng sự (2017). Optimal Cefazolin Prophylactic Dosing for Bariatric Surgery: No Need for Higher Doses or Intraoperative Redosing. Obes Surg, 27 (3), 626-629.
6. T. Guenoun, E. J. Aka, D. Journois và cộng sự (2006). Effects of laparoscopic pneumoperitoneum and changes in position on arterial pulse pressure waveform: comparison between morbidly obese and normal-weight patients. Obes Surg, 16 (8), 1075-1081.
7. N. T. Nguyen, M. Cronan, S. Braley và cộng sự (2003). Duplex ultrasound assessment of femoral venous flow during laparoscopic and open gastric bypass. Surg Endosc, 17 (2), 285-290.
8. M. Fried, Z. Krska và V. Danzig (2001). Does the laparoscopic approach significantly affect cardiac functions in laparoscopic surgery? Pilot study in non-obese and morbidly obese patients. Obes Surg, 11 (3), 293-296.
9. M. a. G. A. F. CHRISTINE J. REN, MD (2003). Laparoscopic Adjustable Gastric Banding: Surgical Technique. Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques, Volume 13, Number 4,
10. G. A. Fielding, M. Rhodes và L. K. Nathanson (1999). Laparoscopic gastric banding for morbid obesity. Surgical outcome in 335 cases. Surg Endosc, 13 (6), 550-554.
11. F. Favretti, G. B. Cadere, G. Segato và cộng sự (2002). Laparoscopic banding: selection and technique in 830 patients. Obes Surg, 12 (3), 385-390.
12. S. Chakravartty, B. Murgatroyd, D. Ashton và cộng sự (2012). Single and multiple incision laparoscopic adjustable gastric banding: a matched comparison. Obes Surg, 22 (11), 1695-1700.

13. M. Korenkov, W. Kneist, A. Heintz và cộng sự (2004). Technical alternatives in laparoscopic placement of an adjustable gastric band: experience of two German university hospitals. *Obes Surg*, 14 (6), 806-810.
14. A. Lazzati, C. Polliand, M. Porta và cộng sự (2011). Is fixation during gastric banding necessary? A randomised clinical study. *Obes Surg*, 21 (12), 1859-1863.
15. S.-M. Han và S. M. Kim (2017). Prospective, double center, 1-year results of adjustable gastric banding with MIDBAND (gastro-gastric suture vs. non-gastro-gastric suture). *Annals of surgical treatment and research*, 92 (6), 419-422