

# Protocol implementatie van spoedechografie tijdens reanimatie

## Auteurs:

namens de sectie spoedechografie van de NVSHA:

TJA Schönberger, SEH-arts<sup>KNMG</sup>

M van Sante, SEH-arts<sup>KNMG</sup>

OA van Meer, SEH-arts<sup>KNMG</sup>

## Gebruikte afkortingen:

NVSHA	Nederlandse Vereniging van Spoedeisende Hulp Artsen
SEH	Spoedeisende hulp
ACLS	Advanced Cardiac Life Support
VF	Ventrikel fibrilleren
VT	Ventrikel tachycardie
PEA	Polsloze elektrische activiteit
ROSC	Return of spontaneous circulation
PSLA	Parasternale lange as opname (= parasternal long axis view)
PSSA	parasternale korte as opname (= parasternal short axis view)
A4CH	Apicale vier kamer opname (= apical four chamber view)
SX	Subxyphoidale opname (= subxyphoid view = subcostale opname)
DVT	Diep veneuze trombose
VCI	Vena cava inferior
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
RV:LV	Rechter ventrikel : linker ventrikel

## Inleiding en rationale

Sinds de invoering van het ACLS protocol is de mortaliteit van patiënten met VF en VT significant gedaald, waarbij echter de prevalentie van patiënten met PEA en asystolie is toegenomen.<sup>(1)</sup>

In geval van VF en polsloze VT wordt primair de aberrante elektrische cardiale activiteit behandeld. Daarentegen ligt de focus bij PEA en asystolie op het behandelen van de onderliggende oorzaak. De meest voorkomende behandelbare oorzaken van PEA zijn hypoxie, hypovolemie, spanningspneumothorax, pericard tamponade en longembolie. Accurate en vooral tijdige diagnose van de onderliggende oorzaak is cruciaal voor de uitkomst.<sup>(2,3)</sup> De nieuwe ERC Guideline uit 2015 benoemt dan ook specifiek het gebruik van echografie om de acute zorg rondom een reanimatie te verbeteren. Het gebruik van spoedechografie protocollen, zorgt voor identificatie en documentatie van reversibele oorzaken, het differentieert pseudo PEA van ware PEA en in geval van afwezige hartactie ondersteunt het de beslissing om te stoppen met reanimeren.<sup>(3)</sup>

Tot op heden wordt er voornamelijk gebruik gemaakt van anamnese, lichamelijk onderzoek en comorbiditeit om de oorzaak van de circulatiestilstand te achterhalen.<sup>(4)</sup> Dit is echter van beperkte waarde; de anamnese is matig informatief en veelal incompleet, de comorbiditeit is een slechte indicator en lichamelijk onderzoek is notoir onbetrouwbaar en kan interfereren met het resuscitatie proces. Hierdoor wordt het vaststellen van de onderliggende oorzaak bemoeilijkt en kan er bovendien een vertraging ontstaan in de behandeling.<sup>(5)</sup> Verscheidene onderzoeken tonen aan dat echografie waardevol is bij het vroegtijdig diagnosticeren van de oorzaak.<sup>(6-12)</sup>

Het gebruik van echografie in een reanimatie setting heeft toegevoegde waarde, indien in een vroeg stadium representatieve beelden worden verkregen, eventuele afwijkingen worden geïdentificeerd en het juiste beleid wordt geadviseerd. Om dit diagnostisch proces te versnellen en de kans op diagnostische fouten te verminderen, is zowel een bekwame echografist als een geschikt echo apparaat noodzakelijk. Hieruit vloeit dat spoedechografie tijdens reanimatie alleen verricht moet worden door een arts met voldoende ervaring met echografie. Daarnaast is spoedechografie tijdens reanimatie een aanvulling op bestaande ACLS protocollen die altijd leidend moeten zijn, zoals de ERC richtlijn voorschrijft. Dit protocol moet dan ook in dat licht gezien worden.

Meerdere studies tonen aan dat cardiologen, intensivisten en SEH-artsen representatieve en betrouwbare echocardiografische opbrengst kunnen leveren, zonder te interfereren met

het resuscitatie proces. Dit positieve effect is al aangetoond na het volgen van een gerichte training.<sup>(7,13,14,15)</sup>

Adequate thoraxcompressie is een essentieel onderdeel van een reanimatie.<sup>(3)</sup> De periode waarin thoraxcompressie onderbroken wordt, dient zo kort mogelijk gehouden te worden om de kans op een succesvolle uitkomst zo groot mogelijk te maken. Dit principe geldt zowel bij manuele als bij geautomatiseerde thoraxcompressie. Legitieme onderbrekingen van compressie vinden alleen plaats tijdens bijvoorbeeld maskerballon beademing of pericardiocentese, of tijdens de ritme check. In deze laatste periode kan echocardiografie uitgevoerd worden. Hierbij is van belang dat de periode waarin geen compressie plaats vind, niet onnodig verlengd wordt door gebruik van echografie. Het team moet erop gespitst zijn dat echografie geen vertragende of verstorende factor is. Om de samenwerking binnen het reanimatieteam te verbeteren, moeten zowel de echografist, als de overige teamleden op de hoogte zijn van zowel dit echografie protocol als het vigerende reanimatie protocol.

De overmaat aan wetenschappelijk bewijs dat echografie waardevol is tijdens reanimatie, was de directe aanleiding om dit protocol op te stellen. Dit protocol verduidelijkt de toegevoegde waarde van spoedechografie tijdens reanimatie. Het steunt en stuurt hiermee de acute zorg in cardiale en circulatoire arrest situaties. Het doel van dit protocol is om een gestructureerd en doelgerichte aanpak neer te zetten om zo de reversibele oorzaken van een circulatie stilstand vroegtijdig te diagnosticeren en om een ongecompliceerd doorlopen van het ACLS protocol te waarborgen. Dit protocol beschrijft duidelijk de rol en plaats van echografie binnen het reanimatie proces en geeft zo meer structuur aan de organisatie, wat de kans op een succesvolle reanimatie vergroot.<sup>(16,17)</sup>

In de bijlages wordt een overzicht gegeven van de voorbereiding, de uitvoering en de evaluatie tijdens echografie. Het toegevoegde stroomschema geeft grafisch de verschillende stappen weer en is in overeenstemming met de huidige ERC en ACLS protocollen.

## **Wie maakt de echo?**

Degene die bekwaam is in cardiale spoedechografie, verricht de echo. In de praktijk zal dit de cardioloog, de SEH-arts danwel de intensivist zijn, eventueel in opleiding. Cruciaal is dat de echografist voldoende training heeft gehad voor het verrichten van een echo tijdens een reanimatie en op de hoogte is van de plaats en waarde van echografie binnen het ACLS protocol. De echografist heeft als solitaire taak het uitvoeren van de echo, het interpreteren van echobeelden en het rapporteren van de bevindingen. Voor aanvang van de reanimatie moet reeds duidelijk zijn hoe de rolverdeling is. De reanimatie leider is verantwoordelijk voor correcte uitvoering van het ACLS protocol, waarbij echografische inspanningen ondersteunend dienen te zijn en niet mogen interfereren met de timing en kwaliteit van thoraxcompressie.

## **Wanneer wordt een echo gemaakt?**

Spoedechografie wordt tijdens de ritme check van het ACLS protocol uitgevoerd. Welk ritme check daadwerkelijk gebruikt wordt voor echografie, zal variëren per keer. Het streven is om zo snel mogelijk representatieve echobeelden te verkrijgen, mits echografie de initiële fase (intubatie, defibrilleren, iv-toegang verschaffen, e.d.) niet vertraagt.

Echocardiografie tijdens reanimatie is bewezen effectief in geval van een PEA of een asystolie protocol, waarbij het team zich richt op het identificeren van de oorzaak van de circulatiestilstand. Indien een patiënt VF of polsloze VT vertoont, is het devies zo snel mogelijk te defibrilleren. In geval van vermoeden op fijnmazig VF kan echografie uitkomst bieden door het fibrilleren daadwerkelijk te visualiseren, waarna alsnog gedefibrilleerd kan worden. Ook bij het doorlopen van het VF/VT protocol, zal de echografist klaar moeten staan, indien bij de ritme check blijkt dat een situatie met PEA of asystolie zich voordoet.

In geval van een PEA of 'return of spontaneous circulation (ROSC)' situatie kan echografie behulpzaam zijn in het aantonen of uitsluiten van pathologie en kan het gebruikt worden voor seriële evaluatie van de circulatoire status.

Overig echografisch onderzoek, zoals bijvoorbeeld het aantonen of uitsluiten van pleuravocht, pneumothorax, intraperitoneaal vrij vocht, aneurysma van aorta abdominalis of beoordeling DVT, kan tijdens thoraxcompressie uitgevoerd worden. Ook hierbij mag de reguliere opvang en resuscitatie van de patiënt niet nadelig verstoord worden. Beschrijving van deze echografie onderzoeken vallen buiten de scope van dit protocol. Voor de beschrijving van 'de eFAST' en 'de AAA' verwijzen we naar de leidraden, die de sectie spoedechografie in 2014 geschreven heeft.

Bedenk dat het herhalen van de echo zinvol is om de ingezette therapie te kunnen vervolgen, of om verslechtering van de kliniek te kunnen monitoren. Ook in een reanimatie setting kost het soms tijd, voordat het probleem zich openbaart.

## **Mogelijke bevindingen bij echografie tijdens resuscitatie of een ROSC situatie:**

- **Aanwezigheid algehele hartactie:** Spoedechografie is zowel behulpzaam als betrouwbaar voor twee items rondom algehele hartactie, namelijk identificatie van complete hartstilstand en van fijnmazig ventrikel fibrilleren. Indien het myocard geheel niet meer contraheert, is er slechts 1-2 % kans dat voortzetten van de reanimatie poging zal leiden tot ROSC. <sup>(2,18)</sup> Indien er fijnmazig ventrikel fibrilleren van de ventrikel wanden zichtbaar is, moet een eventueel klinisch vermoeden op PEA of asystolie verworpen worden en zal direct gedefibrilleerd moeten worden.
- **PEA, pseudo-PEA en subklinisch ROSC:** Tijdens het doorlopen van het polsloze elektrische activiteit protocol, is het van belang om onderscheid te maken tussen ware PEA en pseudo PEA. In ware PEA leidt de elektrische cardiale activiteit niet tot een effectieve bloedcirculatie en bij pseudo PEA gebeurt dit wel, maar is de contractiekracht van het linkerventrikel te laag of wordt de circulatie te veel gehinderd om een palpabele carotispols op te wekken. Dit kan te maken hebben met intrinsieke cardiale problematiek (bv myocard ischemie) of een extra cardiale oorzaak hebben, zoals hypovolemie, tamponade, longembolie of spanningspneumothorax. Betrouwbaar onderscheid tussen PEA en pseudo PEA kan alleen met echografie gemaakt worden. Het maken van dit onderscheid is van essentieel belang, omdat de behandeling en ook de prognose van deze twee entiteiten fundamenteel verschillen van elkaar. In geval van een ware PEA wordt veelal de reanimatie poging voortgezet volgens PEA-protocol en in geval van een pseudo PEA is eigenlijk sprake van subklinisch spontane circulatie. Er is geen eenduidige literatuur voorhanden rondom het beste beleid in geval van een dergelijk subklinisch ROSC. Meerdere opties worden beschreven, zoals continueren van thoraxcompressie of overgaan tot medicamenteuze ondersteuning om de contractiekracht te verbeteren. De groep van Littmann et al beschreef in 2014 een eenvoudig te volgen stroomschema in geval van (pseudo) PEA. <sup>(19)</sup>
- **Wandbeweging stoornissen:** Hierbij wordt de symmetrie van de wandbeweging beoordeeld evenals verdikking van het myocard tijdens contractie. Asymmetrie geeft aanwijzingen voor (eerder) myocardinfarct danwel (pre-existente) cardiomyopathie. Het beoordelen van de kwaliteit van wandbewegingen behoort tot geavanceerde spoedechografie, waarvoor aanvullende expertise en tijd noodzakelijk is. Het is geen standaard onderdeel van basale spoedechografie in de acute zorg.

- **Samengevallen rechter ventrikel en samengevallen of afgeplat linker ventrikel:** Dit past bij sterk verlaagde preload bij centraal veneuze hypovolemie, evenals een gecollabeerde Vena Cava Inferior bij patiënten met een spontane circulatie<sup>(19)</sup>. Het fenomeen 'kissing ventricle walls', waarbij beide ventrikelwanden elkaar aanraken in de eind systolische fase, duidt eveneens op centraal veneuze hypovolemie.
- **Gedilateerd rechter harthelft (met evt tricuspidalisklep insufficiëntie):** Wanneer de druk in het rechter atrium en ventrikel groter wordt, vanwege hogere drukken in de arteria pulmonalis, bolt de rechter harthelft op en imponeert ze net zo breed of breder dan de linker harthelft. De RV:LV ratio, die normaal  $< 0.7$  is, wordt dan  $\geq 1$ . In deze situatie is verhoogde rechtsbelasting aanwezig. Bij beoordeling van de RV:LV ratio is het belangrijk de maximale diameters van beide ventrikels te vergelijken. Dit is eind diastolisch het geval indien het centrum van zowel mitralis- als tricuspidalisklep zichtbaar is in de subxyphoidale of apicale 4 kamer opname. Bij een verhoogde rechtsbelasting moet gedacht worden aan een longembolie als oorzaak van de circulatie stilstand. Echter een verhoogde rechtsbelasting kan ook (pre-existent) aanwezig zijn bij tal van andere aandoeningen, zoals spanningspneumothorax, pulmonaalklep stenose, COPD of pulmonale hypertensie. Langdurig bestaande verhoogde rechtsbelasting is veelal te herkennen aan hypertrofie van de vrije rechter ventrikelwand.
- **Pericardeffusie:** Wanneer een zichtbare hoeveelheid vocht rondom het hart aanwezig is spreekt men van pericardeffusie. Bij identificatie van pericardeffusie moet beoordeeld worden of dit de oorzaak is van de cardiodynamische problematiek. Pericardeffusie kan immers fysiologisch of pre-existent aanwezig zijn en niet van invloed zijn op de cardiale bloedcirculatie. Van belang hierbij is te realiseren dat niet de hoeveelheid pericardiaal vocht maar de vloeistofdruk van de effusie die zich in het pericard opbouwt kan leiden tot tamponade of niet. De snelheid van het ontstaan van de effusie is hierbij het onderscheidend element. Bij aanwezigheid van pericard effusie moet daarom altijd aansluitend beoordeeld worden of er aanwijzingen voor een tamponade zijn. Er is sprake van tamponade als de druk in het pericard hoger is dan de druk in de rechter harthelft of, later, in het linker ventrikel. Hierdoor wordt de normale bloeddorstroming geobstrueerd, eerst in diastole, later in systole, wat zal leiden tot een afname van de preload en de output van het hart. Nauwkeurige analyse van de

bewegingen van de vrije rechter ventrikel wand gedurende diastole en systole kan een tamponade ontmaskeren. Vroege echografische bevindingen passend bij tamponade zijn collaps of inversie van de atriale of ventriculaire wand van het rechter ventrikel. Correleer echografische bevindingen bij vermoeden op tamponade met de kliniek van de patiënt. Indien tamponade echografisch bevestigd is, moet direct interventie middels pericardiocentese uitgevoerd worden om enige kans op ROSC te behouden. Pericard effusie kan onder andere verward worden met retrocardiaal gelegen pleuravocht, intra-abdominaal vocht of pericardiaal vet.

- **Vena Cava Inferior:** Echografische beoordeling van de VCI kan bij spontane circulatie aanvullende informatie verschaffen over de vullingstatus van de patiënt en de cardiale drukken van het rechter systeem.<sup>(20)</sup> Het inschatten van de vullingstatus met echografie tijdens thoraxcompressie is bewezen onbetrouwbaar, waardoor er geen plaats is voor beoordeling van de VCI tijdens een reanimatie. In geval van ROSC kan echografie van de VCI wél behulpzaam zijn: Bij patiënten die niet actief worden beademend, is een platte en/of geheel collaberende VCI bij variatie van intra thoracale druk (zoals bij inademing) een aanwijzing voor centraal veneuze ondervulling. Bij een patiënt met een wijde en niet collaberende vena cava, kan er juist sprake zijn van een relatieve centraal veneuze overvulling en verhoogde rechtsdrukken. In het geval dat de patiënt beademd wordt, geeft de literatuur aanwijzingen dat verlaagde collapsibiliteit van de vena cava verhoogde centraal veneuze druk weerspiegelt en vice versa.<sup>(19)</sup> Deze cavale collaps treed op tijdens de inspiratie fase van de beademingscyclus. Het herhalen van de echo van de VCI kan daarnaast zinvol zijn om het effect van de ingezette behandeling te evalueren.



## **Overige toepassingen van spoedechografie bij reanimatie zorg:**

Huidige reanimatie protocollen beschrijven het frequent gebruik van de pols check aan carotiden om mogelijke ROSC te herkennen.<sup>(3)</sup> Dezelfde protocollen erkennen daarnaast de bekende twee tekortkomingen van de pols check; de bloedstroom door de carotis arterie kan aanwezig zijn, maar wordt simpelweg niet gevoeld binnen tien seconden. Of in het geval van subklinisch ROSC; de output van het hart is te laag om een carotis pols te genereren. Deze tekortkomingen maken de pols check een bewezen suboptimale en tijdrovende handeling tijdens reanimatie. De echografische bevinding van myocardiële contracties met daarbij synchrone klepbewegingen van de aortaklep geeft vroege aanwijzingen voor ROSC.<sup>(19)</sup> Het gebruik van een zogenaamde 'echo check' van het hart naast de pols check van de carotis wordt daarom aangeraden.

Niet alleen gedurende de reanimatie kan echografie behulpzaam zijn ter diagnose stelling, ook in de post-reanimatie fase na het verkrijgen van ROSC is echografie waardevol om eventuele circulatoire compromissen aan te tonen of uit te sluiten. Zowel bij stabiele als niet-stabiele post-reanimatie patiënten.

Adequate documentatie van echo bevindingen steunt de behandelend arts in het maken van medisch beleid, niet alleen direct aan bed van de patiënt, maar ook later bij het evalueren van de casus of indien het medisch beleid ook juridisch verdedigd moet worden.

## Bijlage 1.

## Vorbereiding

De echografist meldt zich bij de reanimatie leider en bereidt de volgende zaken voor:

- Zet het echoapparaat aan en voer de patiënt gegevens in, indien bekend.
- Selecteer de juiste probe (cardiale probe) en preset met voldoende gel op de probe en stel de videoloop in op 10 seconden. Let op voldoende diepte van het echobeeld op het scherm (18 tot 25 cm), afhankelijk van het postuur van de patiënt.
- Ontbloot de thorax van de patiënt, als dat nog niet gedaan is.
- Leg een handdoek klaar binnen handbereik voor verwijderen van gel na de echo
- Informeer de teamleider vóór de ritme check dat tijdens de volgende ritme check een echo gemaakt gaat worden.
- Positioneer de probe tijdens het aftellen naar de ritme check in de positie van de subxyphoidale opname (caudaal en dorsaal van het xyphoid). Zoek alvast het optimale beeld tijdens thoraxcompressie.
- Start de video opname direct bij aanvang van de echo zodat achteraf het gehele echo onderzoek bekeken en geëvalueerd kan worden.

## Uitvoering

*(Zowel bij manuele als geautomatiseerde thoraxcompressie)*

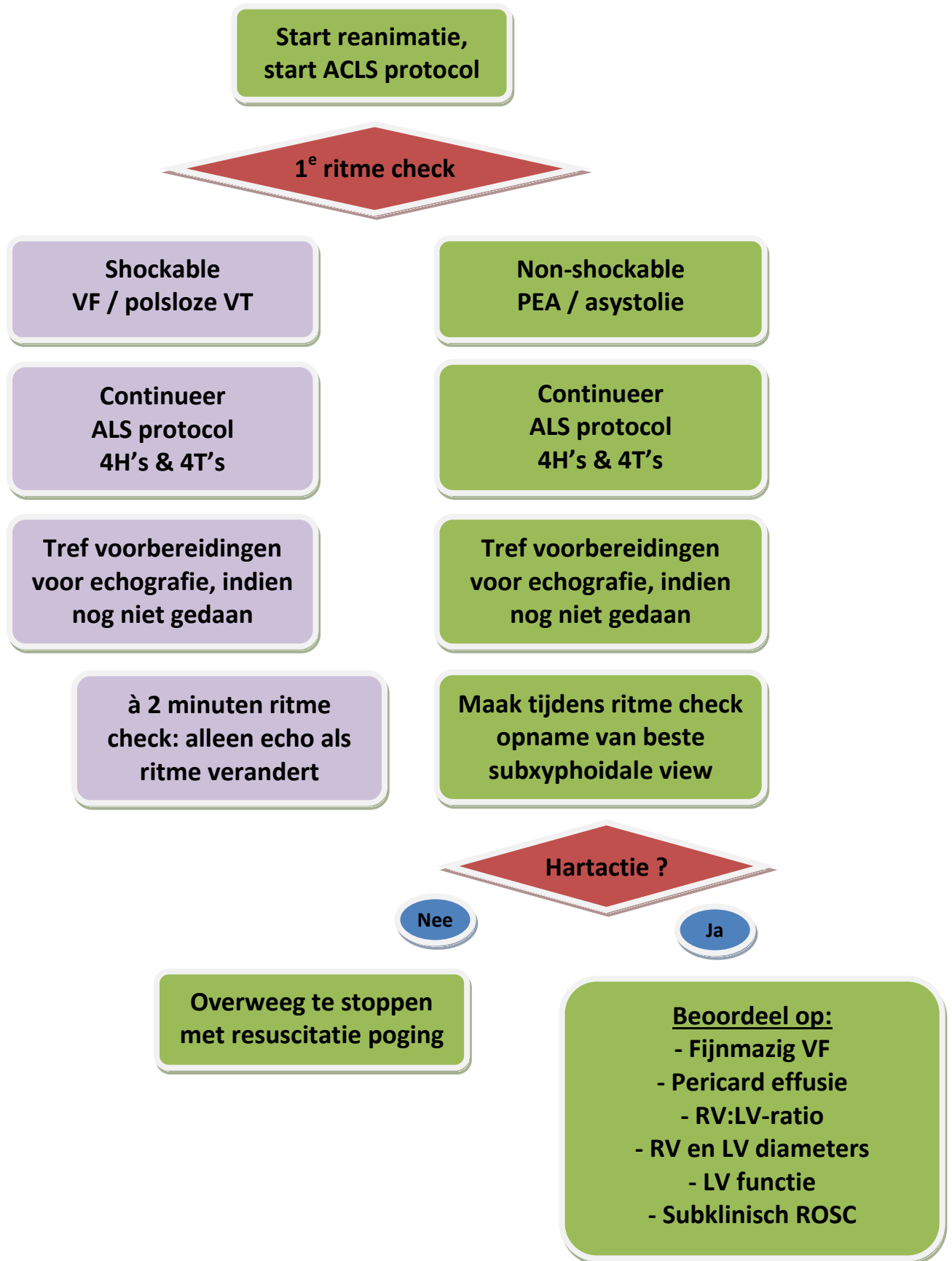
- Zodra de ritme check begint, wordt zo snel en correct mogelijk de subxyphoidale opname gemaakt. Hierbij moeten beide atria, beide ventrikels, de mitralis- en tricuspidalisklep evenals het pericard zo goed mogelijk in beeld gebracht worden.
- De maximale duur van de ritme check en dus van de echo is 10 seconden. Er is geen minimale duur. De teamleider bepaalt wanneer thoraxcompressie hervat moet worden, wat mogelijk al eerder dan 10 seconden plaats kan vinden. Stop met echoën zodra thoraxcompressie hervat gaat worden. Veeg met de handdoek eventuele echogel van de thorax voorafgaand aan thoraxcompressie.
- Indien het niet mogelijk is gebleken om met de subxyphoidale benadering binnen 10 seconden representatieve beelden te verkrijgen, moet tijdens de volgende ritme check een andere benadering geprobeerd worden, bijvoorbeeld de parasternale lange as opname (PSLA) of de apicale 4 kamer opname (A4CH). Let op het verwijderen van echogel van de thorax voorafgaand aan thoraxcompressie.

## Evaluatie:

Evalueer de echobeelden op de volgende punten:

- Aanwezigheid hartactie?
- Is er sprake van (fijnmazig) ventrikel fibrilleren?
- Contractiekracht linker ventrikel (goed, matig of slecht)
- Vullingtoestand van linker en rechter hart helft (verhoogd, normaal of verlaagd)
- Aanwijzing voor rechtsbelasting (RV:LV ratio  $\geq 1$ )
- Aanwezigheid van pericardeffusie en zo ja; aanwijzingen voor tamponade
- Eventuele andere bevindingen (bv wijde aorta wortel of aorta dissectie, trombus in rechterhart helft)

**Bijlage 2:** Stroomschema echografie bij reanimatie.



## Referenties:

- 1) Parish et al. Success changes the problem: why ventricular fibrillation is declining, why pulseless electrical activity is emerging, and what to do about it. *Resuscitation* 2003 Jul;58(1):31-5.
- 2) Salen et al. Does the presence or absence of sonographically identified cardiac activity predict resuscitation outcomes of cardiac arrest patients? *Am J Emerg Med* 2005 Jul;23(4):459-62.
- 3) European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. Octobre 2015. Online at [www.crrguidelines.eu](http://www.crrguidelines.eu).
- 4) MacCarthy et al. The use of transthoracic echocardiography to guide thrombolytic therapy during cardiac arrest due to massive pulmonary embolism. *Emerg Med J* 2002;19:178-179
- 5) Price et al. Echocardiography in cardiac arrest. *Curr Opin Crit Care* 2010;16:211-5.
- 6) Comess et al. The incidence of pulmonary embolism in unexplained sudden cardiac arrest with pulseless electrical activity. *Am J Med* 2000;109:351-6.
- 7) Niendorff et al. Rapid cardiac ultrasound of inpatients suffering PEA arrest performed by nonexpert sonographers. *Resuscitation* 2005;67:81-7.
- 8) Tayal et al. Emergency echocardiography to detect pericardial effusion in patients in PEA and near-PEA states. *Resuscitation* 2003;59:315-8.
- 9) Hernandez et al. C.A.U.S.E.: cardiac arrest ultra-sound exam - a better approach to managing patients in primary non-arrhythmic cardiac arrest. *Resuscitation* 2008;76:198-206.
- 10) Steiger et al. Focused emergency echocardiography: lifesaving tool for a 14-year-old girl suffering out-of-hospital pulseless electrical activity arrest because of cardiac tamponade. *Eur J Emerg Med* 2009;16:103-5.
- 11) Tayal et al. Randomized, controlled trial of immediate versus delayed goal-directed ultrasound to identify the cause of nontraumatic hypotension in emergency department patients. *Crit Care Med* 2004;32(8):1703-8
- 12) Levitt M, Brian A. The effect of real time 2-D-echocardiography on medical decision-making in the emergency department. Presented at the 1999 ACEP meeting, Las Vegas, Nevada.
- 13) Jones et al. Focused training of emergency medicine residents in goal-directed echocardiography: a prospective study. *Acad Emerg Med*. 2003 Oct;10(10):1054-8.
- 14) Mullie et al. Influence of time intervals on outcome of CPR. The Cerebral Resuscitation Study Group. *Resuscitation*. 1989;17 Suppl:S23-33
- 15) Breikreutz et al. Focused echocardiographic evaluation in life support and peri-resuscitation of emergency patients: A prospective trial. *Resuscitation* 2010;81:1527-33
- 16) Weng et al. Improving the rate of return of spontaneous circulation for out-of-hospital cardiac arrests with a formal, structured emergency resuscitation team. *Resuscitation* 2004;60:137-42.
- 17) Andréasson AC. Characteristics and outcome among patients with a suspected in-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 1998 Oct-Nov;39(1-2):23-31.

- 18) Blyth et al. Bedside focused echocardiography as predictor of survival in cardiac arrest patients: a systematic review. Acad Emerg Med. 2012 Oct;19(10):1119-26.
- 19) A Simplified and Structured Teaching Tool for the Evaluation and Management of Pulseless Electrical Activity Laszlo Littmann a Devin J. Bustin Med Princ Pract 2014;23:1–6
- 20) Stawicki SP, Adkins EJ. Prospective evaluation of intravascular volume status in critically ill patients: does inferior vena cava collapsibility correlate with central venous pressure? J Trauma Acute Care Surg 2014;76(4):956-63.