J Korean Epilep Soc 1(1) : 36-40, 1997

외상 및 뇌수술후의 간질

Post-traumatic Postsurgical Epilepsy

이 상 건
Sang-Kun Lee, M.D.

외상후 간질

1. 외상후 간질이 발생할 확률

외상후 간질이 발생할 위험은 외상의 정도와 밀접한 관련이 있다.[1-3]. 일반적으로 뇌외상이 있으면 일년이내에 간질 발작을 일으킬 가능성은 정상인에 비하여 12배 정도로 높다.[1] 외상 정도에 따라서 심한 외상으로 대뇌 피질의 손상이 있고 신경학적 검사에 이상이 있으나 경막이 보존되어 있는 경우에는 간질의 발생률은 7내지 39%로 보고되어 있고 외상의 정도가 더 심하여 경막에 손상이 있는 경우는 발생률은 20 내지 57%까지 증가한다.[1] 외상후에 시간이 경과하여 (1주후 이상) 간질이 발생할 확률을 증가시키는 위험인자들로는 뇌출혈을 동반하는 심한 대뇌피질 손상, 두개골의 함몰 골절로 수술적 치료를 요하는 경우, 또 외상후 첫 1주일 이내에 간질 발작이 있었던 경우들이다.[4] (Table 1) 이러한 위험 인자들에 지연성 간질이 발생할 가능성에 대하여 위험 가중치를 부여한 결과에서도 경막을 관통한 미사일 외상, 중심구 주변의 외상, 초기의 간질 발작과 뇌실질 내의 출혈등이 가장 높은 가중치를 보였다.[5]. 초기 발작의 경우에는 첫 주간에 발작이 있던 경우의 20 내지 30%에서 지연성의 간질 발작이 나타났다. 이 밖에도 장시간의 외상후 기억 손상도 관련이 있었다.[6][7]. 외상과 관련이 없는 뇌출혈이나 출혈성 뇌경색에서도 간질 발작의 빈도가 증가하는 것으로 보아 외상시에 뇌 실질로 침착되는 혈액이 이러한 지연성 간질의 중요한 원인이 될 가능성이 있다.[8][9]

지연성 간질이 발생하는 잠복기는 경우에 따라 다르며 일반적으로 1 년 정도가 경과하면 지연성 간질을 갖을 환자의 57%에서 발작이 관찰될 수 있다.[10]. 초기에 관찰되는 간질 발작은 뇌외상에 대한 반응으로 설명이 되지만 이 경우 뇌실질내의 출혈 가능성에 대하여 주의를 기울여야하며 발작에 따르는 저산소증, 고혈압과 대사 변화가 환자의 치료에 지장을 줄 수 있다. 개방성의 두개골절이 아닌 경우에도 병원에 입원을 요하는 정도의 외상인 경우에는 지연성 간질이 발생할 확률은 4내지 7% 정도이다.[4][10] 특히 재활 치료를 요하는 외상 환자의 경우에 일반적으로 이 확률이 올라가게 된다.[12][13][14]

지연성 간질은 일반적으로 항경련제에 잘 반응을 하지만 경우에 따라서는 난치성 간질로 수술적인 치료를 요하기도 한다.[15] 그러나 외상에 의하여 나타나는 간질은 병소가 부정확하거나 넓은 영역에 위치할 가능성이 있으므로 대개 두개강내 침습적 전극 검사를 요하게 된다.[16]

2. 외상에 따른 뇌손상의 기전

외상에 따른 기계적인 충격은 뇌의 회전각에 따라 회전력과 가속을 유발하게 되고 뇌신경 섬유 다발과 혈관등에 shearing 손상을, 뇌피질에는 뇌좌상을 만든다. 뇌조직의 급격한 정위 이탈은 이차적으로 뇌혈류 조절의 변화, 뇌압의 상승, 뇌혈관의 투과력을 변화시킨다. 이로 인하여 뇌부종, 뇌경색, 괴사등이 발생한다.[17]

1) 뇌손상에 따른 생화학적인 변화

뇌좌상에 의해서는 적혈구가 혈관 밖으로 나오게 되고 다시 용혈이 되어 hemoglobin이 뇌실질에 침착이 된다.[15] 이 hemoglobin으로부터 유리된 철은 hemosiderin으로 계속 침착된 상태로 남게 된다. 철은 생체에 매우 필요한 물질이지만 경우에 따라서 생체에 해를 끼칠 수 있다. 3가 철이 2가 철로 산화되는 과정은 매우 간단한 과정으로 용해되지 않는 hydroxide 복합체를 형성하지만 생체내의 용액에서 이러한 반응이 일어나는 경우는 한개의 전자 이동이 복잡한 방법으로 일어나며 생체에 해를 끼치는 free radical을 형성하게 된다.[19][20-22]

서울대학교 의과대학 신경과학교실
Department of Neurology, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea
교신저자 : 이상건, 110-744 서울시 종로구 연건동 28번지
TEL : (02) 760-2923 · FAX : (02) 744-1785

Table 1. Factors associated with increased incidence of late epilepsy

요 소	환자수	퍼센트
초기발작이 없는경우	29/868	3
초기발작이 있는경우	59/238	25
혈종이 없는경우	27/854	3
혈종이 있는경우	45/128	35
함몰골절이 없는경우	27/832	3
함몰골절이 있는경우	76/447	17

Table 2. Prophylactic efficacy of antiepileptic drugs in post-traumatic epilepsy

Study	Drug	Percentage developing epilepsy	
		Control	Treated
Penry *et al.*	DPH, PB	13	23
Young *et al.*	DPH	10.8	12.9
Temkin *et al.*	DPH	21.1	27.5

DPH : Phenytoin, PB : Phenobarbital

$Fe^{3+} + O_2^- + H_2O_2 \rightarrow Fe^{2+} + O_2 + OH^- + OH \cdot OH \cdot +$
$RH \rightarrow H_2O + R \cdot R \cdot + O_2 \rightarrow RO_2 \cdot + RH \rightarrow RO_2H + R \cdot$

이 free radical은 세포막을 형성하는 지방산과 지방의 methylene기와 반응하여 peroxidation reaction을 일으킨다.[20] 이로 인하여 세포막과 세포내의 구조물의 파괴가 가속화된다.[23]

2) 간질 발생의 세포 기전

뇌손상에 의한 세포의 손상은 세포의 소실과 이를 대체하는 신경교증 (gliosis)으로 진행하게 된다. 이와 더불어 일부분의 뇌세포의 세포막 손상은 세포막에 있는 ion channel의 양과 분포를 변화시키고 세포막의 탈분극의 역치를 바꾸거나 sodium이나 calcium의 이동에 영향을 주어 지속적인 탈분극을 유발할 수 있다.[24][25] 또 외상에 의한 신경섬유의 기계적인 shearing은 억제성 중간 신경원의 소실을 초래할 수도 있다.[26] 이밖에 외상에 의하여 다량으로 유리된 glutamate는 NMDA 수용체를 활성화 시키거나 nerve growth factor의 분비를 야기할 수도 있다.[27].

3) 유전적 요소

뇌 외상후에 간질이 잘 발생하도록 하는 특별한 유전 인자는 밝혀져 있지 않으나 외상후에 나타나는 복구 체계의 능력에 따라 간질 발생이 결정될 가능성도 있다. 한가지 예로 가족력이 있는 haptoglobin 부족에 의한 간질 환자들의 예가 있다.[28] 유리된 hemoglobin이 haptoglobin과 결합하는 것이 산화에 의한 조직의 손상을 막는 한 방법이므로 이의 부족은 외상후에 조직 손상을 크게 하여 외상후 간질의 발생 가능성을 높일 수 있다.[29]

3. 치료와 예방

외상후 간질 발작에 대한 치료와 지연성 간질의 생성 예방은 서로 다른 목표를 가지고 있다. 즉 급성기의 간질 발작은 약물로 억제하게 되며 예방은 약물을 이용하여 지연성 간질의 생성을 막을 수 있는가에 초점이 있다. 현재까지의 결과로는 급성기의 간질은 phenytoin등의 투여로 억제가 가능하나 초기부터 사용된 항경련제가 지연성 간질을 예방할 수 있는 가에 대하여는 이중 맹검 위약 연구들에서 부정적이다.[30][32] (Table 2) 다만 동물 실험에서 간질 형성 억제 가능성이 있을 가능성이 있는 valproic acid에 대한 여구가 진행중이므로 결과를 지켜볼 필요가 있다.[33]

이외에 사용될 수 있는 약제로는 외상후의 산화과정에 의하여 발생하는 peroxidation과 free radical의 형성을 억제하기 위하여 antoperoxidants, antioxidants등이 사용될 수 있다. 이러한 약제의 예로는 selenium, alpha-tocopherol등이 있다.[34-37]

4. 약물 투여

기존의 항경련제에 의하여 지연성 간질의 발생을 막는다는 증거는 없으므로 아래와 같은 치료 지침이 적용될 수 있다.

1) 고위험군에 대한 급성기의 약물 투여

뇌외상이 심하여 간질 발작이 발생할 가능성이 높고 이 발작이 환자의 상태를 악화시킬 우려가 있는 경우는 급성기에 항 경련제를 사용한다. 이때는 대개 phenytoin을 정맥으로 18 mg/kg로 정주하고 (이때 속도는 40 mg/min를 넘지 않도록 한다) 이후 경구 투여가 가능해질 때까지 5 mg/kg/day로 유지한다.

2) 약물의 중단

일단 장기적인 항경련제의 투여가 지연성 간질의 발생을 억제한다는 증거는 없으므로 가능한 빠른 시간내에 투여 약물을 줄여나가 증지하는 것이 좋다. 일단 지연성 간질로 인하여 약물을 계속 사용하는 경우는 약을 중지하기가 매우 어렵다. 약을 중지하는 경우는 6주 정도에 걸쳐 tapering하는 것이 일반적이다. 지연성 간질의 경우에는 15년 정도 후에 약 절반의 환자에서 약물 복용 없이 완전한 remission이 왔다는 보고가 있다.[15] 지연성 간질의 약물 투여 중지에 대한 판단은 일반적인 간질 환자의 약물 투여 중지에 대한 지침에 의한다.

뇌수술후의 간질

천막 (tentorium) 상부의 뇌수술에서 간질 발작이 발생할 가능성은 최소 5년의 경과 관찰에서 17% 정도로 나타난다.[38] 일반적으로 뇌동맥류 (aneurysm) 수술에서는 약 3분의 1에서 수술후에 간질 발작을 경험하게 된다.[39][40] 동맥류의 위치에 따라 간질의 발생률은 달라서 경동맥인 경우 7.5%, 전교동맥인 경우 21%, 그리고 중뇌 동맥인 경우가 39%로 가장 높다. 간질 발생의 빈도를 높이는 다른 요인들로는 뇌실질내의 혈종의 유무, 피질의 손상, sylvian fissure를 벌리는 경우, 뇌부종, 긴 수술 시간등이 있다.[38] 뇌동정맥 기형과 기타 다른 뇌출혈에 의해서 간질이 발생할 가능성은 각각 50%와 20% 정도이다.[41] 특히 이 경우 수술적 치료 요법이 위험을 증가시킬 가능성이 있다.

뇌종양 수술후의 간질 발생률에 대해서는 질환 자체가 진행성이므로 평가하기가 쉽지 않다. 그러나 수술요법이 영향을 미치리라고 하는 것은 burr hole을 이용한 생검에 비하여 개두술 (craniotomy)에서 발생률이 높고 청신경종양 (acoustic neuroma)의 경우에도 경천막접근법 (transtentorial approach)에서 간질이 발생하는 것을 보면 알 수 있다.[39] 뇌수막종의 경우에서 수술후에 새로이 간질이 발생할 가능성은 약 20% 정도이다.[38][40] 특히 시상면 (parasagittal)에 위치한 종양에서 그 발병률이 높다. 반대로 수술전에 간질 발작을 가지고 있던 환자의 약 44%에서는 수술후에 더이상 발작이 나타나지 않는다. 뇌하수체 종양 (pituitary adenoma)이나 두개인두종 (craniphar-yngioma) 수술을 위해서 전두엽쪽으로 들어가는 경우에 약 15% 정도의 간질 발생의 위험이 있다.[42][43]

천막상부 (supratentorium)에 위치한 뇌농양을 수술하는 경우에는 특히 그 위험이 크다. 충분히 긴 기간을 추적조사하면 모든 환자에서 간질 발작이 나타났다는 보고가 있다.[44][45] 뇌실문합 (ventricular shunting)에서도 약 4분의 1에서 간질 발작이 나타났다는 보고가 있다.[46]

그러나 이러한 간질 발작이 모두 간질을 의미하는 것은 아니다. 일반적으로 수술후에 간질 발작을 하는 경우 37%의 환자는 첫주에 발작이 나타나게 되고 이중 40%만이 지연성 간질을 갖게된다. 간질을 갖게되는 환자는 첫 1년이 경과하는 시점에서 77%가 이미 발작을 경험하게 되고 2년이 경과하는 시점에서는 92%가 발작을 갖게 된다.[45] 따라서 수술후에 발작 없이 2년이 경과한 환자가 새로이 간질 발작을 갖게될 확률은 매우 낮다. 특히 간질 발작의 위험성이 높은 군은 뇌농양이 있는 경우와 수술후 초기에 발작이 있는 환자들이다. 예방과 치료에 관한 지침은 외상후 간질의 경우와 유사하다.

외상 및 뇌수술후 간질의 치료지침

1. 뇌외상후의 급성기 간질발작

외상의 정도에 따라 외상에 대한 뇌의 반응으로 급성기에 간질 발작이 있을 수 있다. 이와 같은 경우 급성기에 국한하여 phenytoin을 정맥 주사할 수 있다. phenytoin을 환자 체중 kg당 18 mg을 식염수에 혼합하여 정주한다 (속도는 40 mg/min 이하). 그리고 유지 용량은 5 mg/kg/day로 한다. 경구 투여가 불가능할 경우 유지 용량은 하루에 한번 혹은 두번으로 나누어 정주할 수 있다. 그러나 뇌외상의 정도가 심하다고하여 모두 간질 발작이 나오는 것은 아니므로 특별히 간질발작이 환자의 상태를 악화시킬 우려가 있는 환자가 아닌 경우는 발작전에 미리 항경련제를 투여할 필요는 없다. 4주 정도가 경과하여 환자의 상태가 안정이 되면 급성기의 간질 발작을 가졌던 환자의 대부분은 이 지연성 간질 환자가 되지 않는 것은 명백하므로 항경련제의 투여는 중단하는 것이 일반적이다. 이때 항경련제는 대개 6주간에 걸쳐 서서히 줄여나간다.

2. 뇌외상후의 지연성 간질

일단 환자에게 지연성 간질발작이 나타날 가능성에 대하여 설명한다. 특히 뇌출혈을 동반하는 심한 대뇌 피질 손상이 있는 경우, 두 개골의 함몰 골절로 수술적 치료를 요하는 경우, 또 외상후 첫 1주일 이내에 간질 발작이 있었던 경우는 위험이 증가하므로 정확한 예후를 알려주는 것이 필요하다. 그러나 이러한 경우에도 지연성 간질이 나타나지 않을 확률이 더 크고 항경련제의 투여가 간질 병소의 발생 (epileptogenesis)을 막아주지는 못하므로 일률적으로 항경련제를 쓰는 것은 부적절하며 환자가 발작의 예방을 원하거나 위험한 작업 환경에 노출되어 있는 경우등에서 고려해 볼 수 있다. 특히 일단 지연성 간질 환자로 판명이 난 경우는 새로이 항경련제를 투여해야 하며 이때는 phenytoin, carbamazepine, valproic acid등 어느것도 사용 가능하다.

3. 뇌수술후의 급성기 간질 발작

뇌외상후의 급성기발작과 같은 방법으로 치료한다.

4. 뇌수술후의 지연성 간질

일부분의 환자만이 지연성 간질을 갖게되므로 모든 뇌수술 환자에서 지속적으로 항경련제를 투여하는 것은 옳지못하다. 역시 환자의 질환과 수술 종류에 따라 개별적으로 위험 확률을 계산하여야 하며 이를 환자에게 주지시키는 것이 필요하다. 환자가 발작을 미리 예방하는 것을 원하거나 위험한 작업 환경에 노출된 경우, 또 환자의 발작이 기존에 환자가 갖고 있는 병에 심각한 위험을 줄 경우, 그리고 질환별로는 뇌농양 수술후에 사용할 수 있다.

중심 단어 : 외상 · 뇌수술 · 간질 · 약물치료.

• 논문접수일 : 1997년 9월 19일
• 심사통과일 : 1997년 10월 27일

REFERENCES

1) Caveness WF. Epilepsy, a product of trauma in our time. *Epilepsia* 1976:17:207-15.
2) Weiss GH, Feeney DM, Caveness WF, Dillon D, Kistler JP, Mohr JP. Prognostic factors for the occurrence of posttraumatic epiiepsy. *Arch Neurol* 1983:40:7-10.
3) Weiss GH, Salazar AM, Vance SC, Grafman JH, Jabbari B. Predicting post-traumatic epilepsy in penetrating head injury. *Arch Neurol* 1986:43:771-3.
4) Jennett B, Teasdale G. Management of Head Injuries. Philadelphia Pa: EA Davis; 1981.
5) Feeney DM, Walker AE. The prediction of posttraumatic epilepsy. A methematical approach. *Arch Neurol* 1979:36:8-12.
6) Jennett B. Epilepsy and acute traumatic intracraniai haematoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1975:38:378-81.
7) Kaplan HA. Management of craniocerebral trauma and its relation to subsequent seizures. *Epilepsia* 1961:2:111-6.
8) Levitt P, Wilson WP, Wilkins RH. The effects of subarachnoid blood on the electrocorticogram of the cat. *J Neurosurg* 1971: 35:185-91.
9) Willmore LJ, Sypert GW, Munson JB. Recurrent seizures induced by cortical iron injection: a model of post-traumatic epilepsy. *Ann Neurol* 1978:4:329-36.
10) Salazar AM, Jabbari B, Vance SC, Grafman J, Amin D, Dillon JD. Epilepsy after penetrating head injury, I: clinical correlates: a report of the Vietnam Head Injury Study. *Neurology* 1985:35:1406-14.
11) Annegers JF, Grabow JD, Grover RV, *et al.* Seizures after head trauma: a population study. *Neurology* 1980:30:683-9.
12) Callaghan N, Garrett A, Goggin T. Withdrawal of anticonvulsant drugs in patients free of seizures for two years. *N Engl J Med* 1988:318:942-6.
13) Kalisky Z, Morrison P, Meyers CA, Von Laufen AV. Medical problems encountered during rehabilitation of patients with head injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1985:66:25-9.
14) Sazbon L, Groswasser Z. Outcome in 134 patients with prolonged posttraumatic unawareness: part 1. Parameters determining late recovery of consciousness. *J Neurosurg* 1990:7275-80.
15) Walker AE, Erculei F. Posttraumatic epilepsy 15 years later. *Epilepsia* 1970:11:17-26.
16) Lingren SO. Experimental studies of mechanical effects in head injury. *Acta Chem Scand* 1966:132 (suppl 360):1-32.
17) Gennarelli TA, Thibaulat LE, Adams JH, Graham DI, Thompson CJ, Marcincin RP. Diffuse axonal injury and traumatic coma in the primate. *Ann Neurol* 1982:12:564-74.
18) PayanH, Toga M, Berard-Badier M. The pathology of post-traumatic epilepsies. *Epilepsia* 1970:11:81-94.
19) FongKL, McCay PB, PoyerJL, Keele BE, Misra H. Evidence that peroxidation of lysosomal membranes is initiated by hydroxyl free radicals produced during flavin enzyme activity. *J Biol Chem* 1973:248: 7792-7.
20) FongKL,McCay PB, PoyerJL, Misra HP, Keele BE. Evidence of superoxide-dependent reduction of Fe^{3+} and its role in enzyme-generated hydroxyl radical formation. *Chem Biol Interact* 1976:15:77-89.
21) Svingen BA, O'Neal FO, Aust SD. The role of superoxide and singlet oxygen in lipid peroxidation. *Photochem Photobiol* 1978:28: 803-9.
22) Willmore LJ, Hiramatsu M, Kochi H, Mori A. Formation of superoxide radicals, lipid peroxides and edema after FeCls injection into rat isocortex. *Brain Res* 1983:17:393-6.
23) Smith GJ, Dunkley WL. Initiation of lipid peroxidation by a reducecd metal ion. *Arch Biochem Biophys* 1962:98:46-8.
24) Dichter MA, Ayala GF. Cellular mechanisms of epilepsy: a status report. *Science* 1987:237:157-64.
25) PrinceDA, Conners BW. Mechanisms of epileptogenesis in cortical structures. *Ann Neurol* 1984:16 (suppl)):s59-s64.
26) Saji M, Reis DJ. Delayed transneuronal death of substantia nigra neurons prevented by gamma-aminobutyric acid agonist. *Scienc* 1987:235:66-9.
27) Faden AI, Demediuk P, Panter SS, Vink R. The role of excitatory amino acids and NMDA receptors in traumatic brain injury. *Science* 1989:244:798-800.
28) PanterSS, Sadrzadeh SM, Hallaway PE, Haines J, Anderson VE, Eaton JW. Hyopohaptog! obinemia associated with familial epilepsy. *J Exp Med* 1985:161:748-54.
29) Gutteridge JMC. The antioxidant activity of haptoglobin towards haemoglobin-stimulated lipid peroxidation. *Biochem Biophys Acta* 1987:917:219-23.
30) Penry JK, White BG, Brackett CE. A controlled prospective study of the pharmacologic prophylaxis of posttraumatic epilepsy. *Neurology* 1979:29:600-1.
31) Young B, Rapp RP, Norton JA, Haack D, Tibbs PA, BeanJR. Failure of prophylactically administered phenytoin to prevent late post traumatic seizures. *J Nerosurg* 1983:58:236-41.
32) Temkin NR, Dikmen SS, Wilensky AJ, KeihmJ, Chabal S, Winn HR. A randomized, double-blind study of phenytoin fol the preventionof post-traumatic seizures. *N Engl J Med* 1990:323:497-502.
33) SilverJM, Shin C, McNamara JO. Antiepileptogenic effects of conventional anticonvulsants in the kindling model of epilepsy. *Ann Neuol* 1991:29:356-63.
34) McCay PB, King MM. Vitamin E: its role as a biological free radical scavenger and its relationship to the microsomal mixed-function oxidase system. In: Machlin LJ, ed. Vitamin E. New York, NY: MarCel Dekker Inc, 1980:289-317.
35) Rehncrona S, Smith DS, Akesson B, Westerberg E, Siesjo BK. Peroxidative changes in brain cortical fatty acids and phospholipids, as character: zed during Fe^{2+}- and ascorbic acid-stimulated lipid peroxidation in vitro. *J Neurochem* 1980:34:1630-8.
36) Tappel AL. Vitamin E and free radical peroxidation of lipids. *Ann NY Acad Sci* 1972:203:12-28.
37) Witting LA. Vitamin E and iipid antiox-

idants in free-radical-initiated reactions. In: Pryer WE, ed. Free Radicals In Biology, IV. New York, NY: Academic Press, 1980:295-319.

38) Foy PM, Copland GP, Shaw MDM. The incidence of postoperative seizures. *Acta Neurochirurgica* 1981:55:253-64.

39) Cabral RJ, King TT, Scott DF. Incldence of postoerative epilepsy after a transtentorial approach to acoustic nerve tumours: Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1976:39:663-5.

40) North J B, Penhall R K, Hani도 A, Frewin D B, Taylor W B. Phenytoin and postoperative epilepsy: a double blind study. *Journal of Neurosurgery* 1983:58:672-7.

41) Crawford PM, West CR, Chadwick DW, Shaw MDM. Cerbral arteriovenous malformations and epikepsy: factors in the development of epilepsia 1986:27:270-5.

42) Cast IP, Wilson PJE. Pituiary tumours (abst). *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1981:44:371.

43) Foy PM, Chadwick DW, Rajgopalan N, Johnson A L, Shaw MDM. Do prophylactic anticonvulsant drugs alter the pattern of seizures following craniotomy?Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1992 (in press).

44) Legg NJ, Gupta PC, Scott DF. Epilepsy following cerebral abscess: A clinical and EEG study of 70 patients. *Brain* 1973:96:259-68.

45) Foy PM, Copland GP, Shaw MDM. The natural history of postoperative seizures. *Acta Neurochirurgica* 1981:57:15-22.

46) Copeland GP, Foy P, Shaw MDM. The incidence of epilepsy after ventricular shunting operations. *Surgical Neurology* 1982:17:279-81.