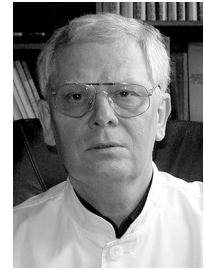


Chłonnokotok (*chylothorax*) jako problem torako- i kardiokirurgiczny.

Część II. Metody leczenia chłonnokotoku.

Algorytm postępowania



Chylothorax as a problem in thoracic and cardiac surgery.
Part II. Treatment. The proceedings algorithm

Wojciech Rokicki, Marek Rokicki, Marek Filipowski, Jacek Wojtacha, Agnieszka Zygo

Katedra i Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Zabrzu

Kardiokirurgia i Torakochirurgia Polska 2011; 8 (3): 361–365

Streszczenie

Nieleczony chłonnokotok (łac. *chylothorax*) w krótkim odstępie czasu może doprowadzić do ciężkich zaburzeń metabolicznych, wyniszczenia, spadku odporności, a nawet zgonu chorego. Polecane są dwa sposoby leczenia tego schorzenia – zachowawczy bądź operacyjny i/lub kombinacja obydwu tych metod. Wyniki leczenia zwłaszcza chłonnokotoku jatrogennego kończą się wysokim, bo wynoszącym 80–100%, powodzeniem terapeutycznym. Autorzy, opierając się na doświadczeniach Kliniki i piśmiennictwie, proponują własny algorytm postępowania leczniczego z chorym z chłonnokotokiem różnego pochodzenia.

Słowa kluczowe: leczenie zachowawcze, leczenie operacyjne, algorytm postępowania.

Abstract

Untreated chylothorax can lead to severe metabolic disturbances, inanition, lowered immunity and even death in a short period of time. Two methods of treatment are recommended – conservative or surgical and/or combination of both methods. The treatment of iatrogenic chylothorax gives 80-100% positive results. Authors based on clinical experience and review of the literature suggest introducing the own proceedings algorithm in patients with chylothorax of different origin.

Key words: conservative treatment, surgical treatment, proceedings algorithm.

Sposoby leczenia chłonnokotoku

Istnieją dwa zasadnicze sposoby leczenia chłonnokotoku (łac. *chylothorax*):

- zachowawczy,
- operacyjny.

Często stosuje się kombinację obydwu metod, ponieważ leczenie zachowawcze może być wstępem do leczenia operacyjnego.

Leczenie zachowawcze powinno zacząć się nakłuciem jamy opłucnej w celu uzyskania do badań płynu opłucnowego. Po uzyskaniu wyniku badań laboratoryjnych potwierdzających chłonnokotok (tab. I) dodatkowo w Klinice stosujemy próbę barwnikową polegającą na podaniu do wypicia ok. 100–150 ml gęstej śmietany zmieszanej z fioletem gencjany lub błękitem metylenowym. Obecność barwnika w płynie przemawia za uszkodzeniem przewodu piersiowego. Potwierdzenie chłonnokotoku jest wskazaniem do wykonania drenażu klatki piersiowej, którego celem są:

- szybkie usunięcie płynu z opłucnej,
- uzyskanie rozprężenia się płuca,
- kontrola wielkości wycieku chłonnki.

Część autorów poleca tutaj wykonanie pleurodezy jamy opłucnej za pomocą powszechnie stosowanych w tym celu środków (talk 2,0–5,0 g, tetracyklina 500–1000 mg, doksycyklina 500–1000 mg, bleomycyna 60 mg, chlormetyna (*nitrogen mustard*) 1–30 mg, 5-fluorouracyl 2,0–3,0 g, adriamycyna 30 mg, *corynebacterium parvum* 7 mg). Część autorów rezerwuje jednak wykonanie pleurodezy jako zabiegu uzupełniającego po operacji podwiązania przewodu piersiowego (pp).

Poleca się zwrócenie szczególnej uwagi na zapobieganie powstawaniu zaburzeń oddechowych. Zalegająca w jamie opłucnej chłonnka poprzez ucisk na tkankę płucną prowadzi do powstania wtórnej niedodmy i zaburzeń wentylacyjnych. Aby zapobiec temu powikłaniu chłonnokotoku, zaleca się agresywną fizjoterapię połączoną ze skutecznym

Adres do korespondencji: Wojciech Rokicki, Katedra i Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej, ul. 3 Maja 13, 41-800 Zabrze, tel. +48 32 370 44 16, 508 233 466, e-mail: RokickiWojciech@wp.pl

Tab. I. Skład chemiczny chłontki w porównaniu z surowicą

Składnik	Chłontka	Surowica
Białko rozpuszczalne	21–59 g/l	68–80 g/l
Albuminy	12–41,6 g/l	40–50 g/l
Globuliny	11–30,8 g/l	25–35 g/l
Fibrynogen	0,16–0,24 g/l	1,5–3,5 g/l
Tłuszcz całkowity	14,210 mmol/l	
Trójglicerydy	> niż w surowicy	0,84–2,0 mmol/l
Cholesterol	≤ niż w surowicy	4,4–6,5 mmol/l
Glukoza	2,7–11,1 mmol/l	2,5–4,2 mmol/l
Mocznik	1,4–3,0 mmol/l	3,0–7,0 mmol/l
Elektrolity	identyczne	identyczne
Wapń całkowity	> niż w surowicy	
Enzymy trzustkowe	identyczne	identyczne
Wskaźnik cholesterol/ /trójglicerydy	< 1,0	> 3,0

drenażem, ponieważ dobre rozprężenie się płuca może powodować ucisk na pp, ograniczając wyciek chłontki.

W postępowaniu terapeutycznym należy zwrócić szczególną uwagę na zapobieganie odwodnieniu i niedożywieniu. Konieczne jest stałe i dokładne monitorowanie wielkości drenażu, uzupełnianie utraconych płynów i elektrolitów w celu zapobieżenia powstaniu hipowolemii.

Aby zapobiec niedożywieniu spowodowanemu utratą bogatej w tłuszcze chłontki, stosuje się żywienie parenteralne. W tym celu podaje się preparaty lipidowe zawierające kwasy tłuszczowe o długości łańcucha nieprzekraczającej 10 atomów węgla. Należy podkreślić, że duża część autorów uważa, że podawanie tych preparatów co prawda zapobiega niedożywieniu, jednak często nie hamuje produkcji chłontki. Stąd zaleca się w leczeniu tych chorych ścisłą dietę z odżywianiem parenteralnym beztłuszczowym.

Najbardziej skuteczną metodą zahamowania produkcji chłontki jest całkowity zakaz doustnego przyjmowania pokarmów (nawet przez okres do 14 dni – obserwacje własne).

Wśród metod farmakologicznych hamowania produkcji chłontki poleca się stosowanie somatostatyny lub oktreotydu (sandostatyny – oktapeptydu mającego identyczny punkt uchwytu jak somatostatyna). Mechanizm działania obydwu tych preparatów nie jest dokładnie poznany. Uważa się jednak, że obydwa obniżają przepływ krwi przez naczynia trzewne, zmniejszają motorykę jelit oraz hamują działanie wielu hormonów i peptydów regulacyjnych przewodu pokarmowego. Efekt ich działania jest wypadkową obniżenia wydzielania w przewodzie pokarmowym, wchłaniania jelitowego oraz przepływu chłontki przez naczynia chłonne jelit. Somatostatynę podaje się w dawce 1–5 µg/kg m.c./godz. w czterech ciągłych wlewach dożylnych. Z kolei oktreotydu stosuje się w dawce 10–70 µg/kg m.c./dzień w trzech podzielonych dawkach podawanych podskórnie [1]. Stosuje się także etylefrynę (3-hydroksy-feniloetanolamina) – sympatykomimetyczną aminę. Postulowany mechanizm jej działania

polega na obkurczeniu mięśniówki pp, a tym samym zmniejszeniu przepływu przez niego chłontki. Standardowo podaje się ten preparat we wlewie kroplowym w dawce 1–8 mg.

W rzadkich przypadkach konieczności stosowania mechanicznej wentylacji u chorych po ciężkich urazach klatki piersiowej, któremu towarzyszył wyciek chłontki, obserwowano nawet zmniejszenie do ok. 50% wycieku chłontki, gdy stosowano wentylację z użyciem PEEP o wartości 7,5 cm słu pa wody.

Wyniki zachowawczego leczenia chłontokotoku są uzależnione od szeregu czynników, spośród których do najważniejszych należą wielkość wycieku i sposób jego leczenia. Zwykle wystarcza 14 dni intensywnej terapii zachowawczej do zahamowania wycieku chłontki. Po jej ustąpieniu (drenaż dobowy z jamy opłucnej < 50 ml/dobę) przed usunięciem drenów zaleca się wykonanie próby posiłkowej. Choremu podaje się do wypicia wysokotłuszczowy pokarm (50 ml oliwy z oliwek lub 100–150 ml gęstej śmietany). Jeżeli w ciągu 6 godz. po jego spożyciu drenaż się nie zwiększa, można usunąć dreny z klatki piersiowej. Kluczem do sukcesu w leczeniu zachowawczym jest przestrzeganie następujących zasad:

- zapewnienie wydolności oddechowej pacjenta,
- uzyskanie rozprężenia się płuca,
- doprowadzenie do obliteracji jamy opłucnej,
- zapobieganie odwodnieniu i niedożywieniu,
- zredukowanie wytwarzania chłontki.
- stosowanie wybiórczych, indywidualnych metod leczenia dla poszczególnych chorych.

Jak wynika z wielu opracowań, stosowanie się do powyższych zasad postępowania leczniczego pozwala u ponad 50% chorych na zatrzymanie i ustąpienie chłontokotoku [2–5].

Leczenie operacyjne uszkodzenia pp jest w zasadzie zarezerwowane jako metoda po nieskutecznym leczeniu zachowawczym i/lub jako kompilacja obydwu tych metod. Nie udało się ustalić jednoznacznego czasu trwania leczenia zachowawczego. Uważa się jednak, że jeżeli po upływie 14 dni intensywnego leczenia zachowawczego nadal utrzymuje się wyciek chłontki, to taki pacjent jest kandydatem do leczenia operacyjnego. Inni autorzy uważają, że jeżeli drenaż chłontki wynosi > 500 ml/dobę przez ponad 7 dni intensywnego leczenia zachowawczego, stanowi to wskazanie do leczenia operacyjnego. Z kolei zmniejszenie w czasie leczenia zachowawczego wycieku chłontki do wartości 10 ml/kg m.c./dobę po 5 dobach leczenia zachowawczego stanowi dobrą prognozę co do odniesienia sukcesu terapeutycznego. Panuje pogląd, że jeżeli po dwóch dobach od zabiegu chirurgicznego (torakochirurgicznego i/lub kardiochirurgicznego) pojawia się masywny wyciek chłontki (> 2000 ml/dobę), to leczenie zachowawcze tego powikłania ma znikome szanse powodzenia.

Chłontokotok pooperacyjny najczęściej występuje po zabiegach resekcji przetyku połączonych z rozległą dysekcją węzłów chłonnych śródpiersia (ok. 3%). W resekcjach anatomicznych tkanki płucnej jest oceniany na ok. 0,4%. Główną zasadą postępowania operacyjnego jest takie operowanie, aby nie doszło do uszkodzenia pp. W przypadku

konieczności rozległego wycięcia węzłów chłonnych tylnego śródpiersia poleca się rutynowe podwiązanie pp [6]. Drenaż chłonki po wycięciu całego płuca utrzymujący się ponad 7 dni jest wskazaniem do interwencji chirurgicznej celem podwiązania pp. Chłontok po wycięciu płata płuca w zasadzie powinien być leczony zachowawczo.

Celem leczenia operacyjnego jest:

- powstrzymanie wycieku chłonki,
- doprowadzenie do rozprężenia się płuca,
- spowodowanie obliteracji jamy opłucnej po stronie wycieku.

Wśród wielu metod postępowania chirurgicznego, którego celem jest zahamowanie wycieku chłonki, wymienia się w kolejności najczęściej stosowanych:

- proste podwiązanie pp poniżej miejsca uszkodzenia,
- nadprzeponowe podwiązanie *en mass* pp z otaczającymi go tkankami,
- zespolenie pp z żyłą bezimienną,
- podanie do pp środków obliterujących (kleju fibrynowego),
- odkorowanie płuca – *decortication*,
- wycięcie opłucnej ściennej – *pleurectomia parietalis*,
- chemiczną pleurodezę,
- opłucnowo-otrzewnowy shunt z użyciem specjalnej zastawki (*double-valve Denver*).

Metoda powyższa jest zarezerwowana dla zachowawczego leczenia uszkodzenia pp u ściśle wyselekcjonowanej grupy chorych wysokiego ryzyka [7].

Chorzy z uszkodzonym pp po nieskutecznym leczeniu zachowawczym wymagają intensywnego przygotowania do zabiegu chirurgicznego. Wśród polecanych metod przygotowawczych szczególnie ważne są:

- przedoperacyjna fizykoterapia, która pozwala na zapobieżenie pooperacyjnym zapalnym powikłaniom płucnym,
- stosowanie przedoperacyjnej profilaktyki przeciwzakrzepowej,
- wskazana jest 24-godzinna profilaktyka antybiotykowa,
- wykonanie panelu badań biochemicznych, w tym wskaźników krzepnięcia krwi oraz metabolizmu białek (chory najczęściej przez 14 dni był głodzony),
- wizualizacja pp.

Na 2–3 godz. przed planowanym zabiegiem chirurgicznym z użyciem zgłębnika nosowo-żołądkowego należy podać 100–200 ml oleju z oliwek lub gęstej śmietany. W Klinice śmietaną podajemy z fioletem gencjany (1 łyżka) lub błękitem metylenowym (1 łyżeczka), co pozwala na dobre zakontrastowanie pp i dość dobrą lokalizację uszkodzenia. Inni autorzy stosują śmietaną lub oliwę z oliwek zmieszaną z niewielką ilością czerni sudanu. Z jeszcze innych polecanych metod kontrastowania pp wymienia się podanie do naczyń chłonnych stóp 1-procentowego wodnego roztworu błękitu Evansa. Maksymalna całkowita dawka nie powinna przekraczać 25 mg. Zabarwienie pp pojawia się w ciągu 5–12 min od jego wstrzyknięcia. Ujemną stroną tej metody jest zabarwienie innych tkanek. Wyptukanie jamy opłucnej ogrzanym roztworem soli fizjologicznej pomaga w lokalizacji miejsca wycieku chłonki. Ostatnio polecaną metodą wizualizacji śródoperacyjnej pp jest sposób zaproponowany

przez Kamiya i wsp. [8]. Pacjentowi po otwarciu klatki piersiowej podaje się podskórnie w okolice obydwu pachwin 1,5 ml zieleni indocyjaninowej, a następnie pod wpływem promieniowania podczerwonego (kamera) pojawia się fluorescencja w miejscu wycieku chłonki. Powyższe metody można zastosować również u chorego z drenażem klatki piersiowej, u którego podejrzewa się uszkodzenie przewodu piersiowego. Pojawienie się barwnika w drenach w wysokim stopniu przemawia za jego uszkodzeniem.

Dostęp do pp zapewnia nieduże cięcie zarówno z prawej, jak i lewej połowy klatki piersiowej, przy czym bardziej preferowane jest dojście prawe. Są jednak chirurdzy, którzy preferują dojście do uszkodzonego pp od strony wycieku chłonki. Dojście lewe jest trudniejsze technicznie z powodu różnych położań aorty zstępującej [9].

Należy pamiętać, że pomiędzy 12. a 8. trzonem kręgowym jedynie u ok. 60% pacjentów pp jest pojedynczą strukturą anatomiczną, a u pozostałych może być podwójny. Po otwarciu klatki piersiowej należy usunąć masy nagromadzonego włókniaka i uwolnić więzadło płucne dolne. W przypadku opancerzenia płuca niezbędne jest wykonanie jego odkorowania. Sugeruje się częściową pleurektomię, która może sama w sobie stanowić polecane postępowanie, w przypadku gdy nie udało się zlokalizować miejsca uszkodzenia. Także pleurektomia jest polecana jako dodatek do podwiązania pp, ponieważ pozwala uniknąć uszkodzenia międzyżebrowych naczyń limfatycznych w czasie wykonywania zabiegu. Następnie uwalniamy dolną część przełyku z otaczających go tkanek. Gdy preferujemy dojście od strony lewej, należy uwolnić dolny odcinek przełyku z jego łożyska na długości ok. 10 cm. Nie należy za wszelką cenę poszukiwać pp. Jeżeli nie udało się nam znaleźć miejsca uszkodzenia pp, to zarówno po stronie lewej ok. 8 cm nad przeponą, jak i po prawej tuż nad przeponą przez wszystkie znajdujące się pomiędzy żyłą bezimienną (łac. *vena azygos*) a aortą zstępującą tkanki zakładamy dwie przewiązki z nici niewchłaniającej w odległości 1–2 cm od siebie (podkłucie *en block*). U ok. 80% pacjentów takie postępowanie jest wystarczające. Uzupelnieniem zarówno leczenia zachowawczego, jak i operacyjnego jest wykonanie pleurodezy talkowej [10, 11].

Część chirurgów pp podwiązuje z dojścia brzuszego. Jamę otrzewnej otwiera się z cięcia środkowego górnego. Podkłucie podwójne (*en mass*) tkanek niewchłaniającą nicią wykonuje się po dokładnym uwidocznieniu rozworu aorty w przeponie i zbiornika mleczu (łac. *cysterna chyli*), położonego na prawo od aorty. Inni polecają wykonanie powyższego zabiegu z użyciem techniki laparoskopowej [12].

Obecnie najbardziej polecaną metodą zaopatrzenia uszkodzonego pp jest technika VATS [13]. Do zaopatrzenia uszkodzonego pp stosuje się koagulację z użyciem ultradźwięków, doopłucnowe podawanie klejów tkankowych (klej fibrynowy) oraz chemiczną pleurodezę. Chociaż technika wideotorakoskopii (ang. *video assisted thoracoscopy* – VATS) pozwala na zaopatrzenie uszkodzonego pp, to do chwili obecnej najczęściej stosowaną metodą jest podwiązanie pp przez małą tylnoboczną torakotomię.

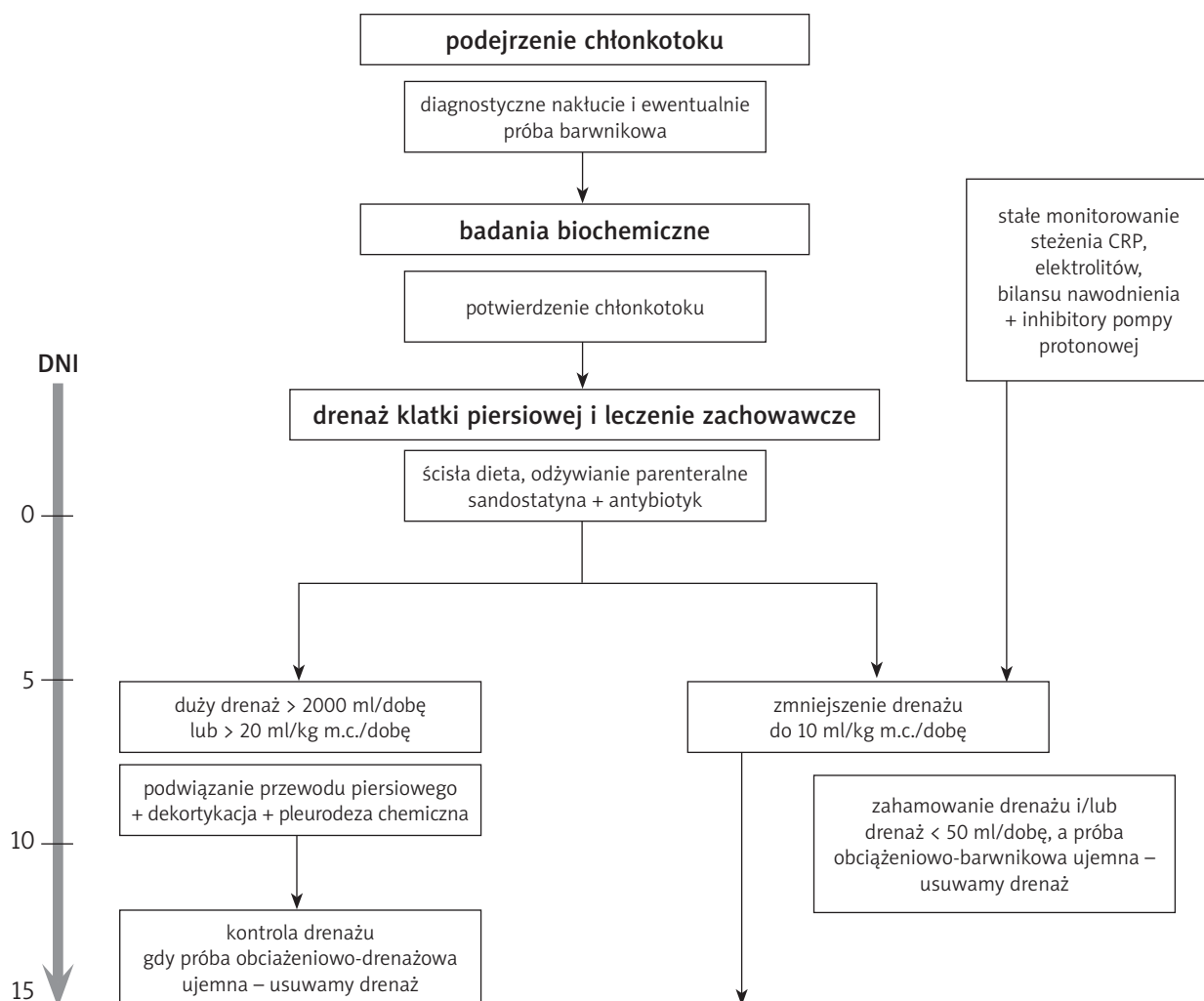
Ostatnio do leczenia uszkodzonego pp wprowadzono przezskórną małoinwazyjną i trudną technicznie metodę wprowadzenia cewnika do pp połączoną z jego embolizacją z użyciem płynu obliterującego lub specjalnych korków. Wyniki są dość zachęcające, ponieważ u 77 (71%) ze 106 chorych udało się tą metodą uzyskać całkowite zahamowanie chłonnokotoku [14].

W przypadku powstania przetoki pp spowodowanej jego niedrożnością nowotworową (złośliwe guzy śródpiersia) leczenie zachowawcze nawet połączone z leczeniem chirurgicznym jest mało skuteczne. Chorzy z chłoniakiem śródpiersia lub innymi złośliwymi nowotworami powinni zostać poddani kombinacji różnych sposobów leczenia wycieku chłonki. Proponuje się tutaj radiochemioterapię, metody zachowawczego leczenia (ściśłą dietę, odżywianie parenteralne), pleurodezę chemiczną oraz wczesne leczenie operacyjne.

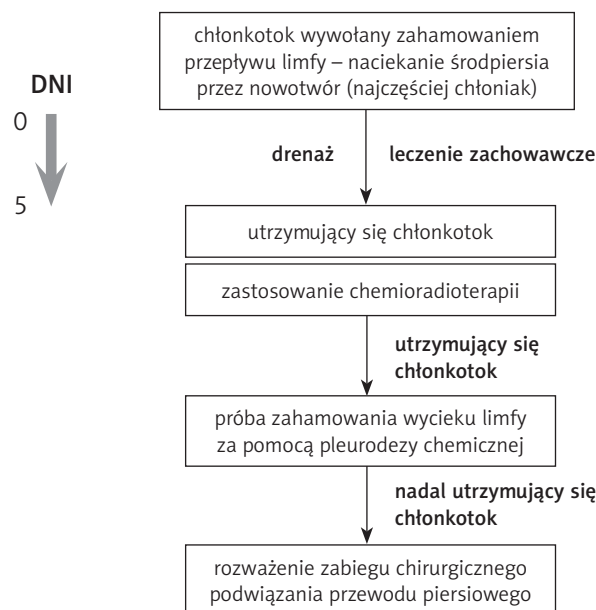
Wśród niekonwencjonalnych metod leczenia chłonnokotoku należy wymienić sposób zaproponowany przez

klinicystów chińskich opublikowany w 2008 r. na łamach *Thorac Cardiovasc Surg*. Autorzy zastosowali w leczeniu uszkodzonego pp doopłucnowe podawanie (od 1 do 5 razy) 40 ml 0,5-procentowej emulsji o nazwie farmakologicznej Elemene. Jest to preparat izolowany z rośliny o nazwie *Rhizoma Zedoariae* (kłącze ostryżu cytwarowego) o poznanym składzie chemicznym, którego substancją czynną jest (1 α ,2,4 β)-1-ethenyl-1-metyl-2,4 bis (1metyletenyl) cykloheksan. Wykazuje on własności antynowotworowe na drodze indukcji apoptozy. Jest stosowany w medycynie chińskiej w leczeniu raka płuca. Jego podanie doopłucnowe powoduje szybką obliterację jamy opłucnej. Terapii tym preparatem poddano 23 pacjentów z chłonnokotkiem. U wszystkich chorych uzyskano jego całkowite ustąpienie. Z działań ubocznych wykazano przemijający silny odczyn bólowy oraz podwyższoną ciepłotę ciała [15].

Wyniki leczenia chłonnokotoku pourazowego, w tym jatrogennego, z wykorzystaniem różnych technik operacyj-



Ryc. 1. Algorytm leczenia chłonnokotoku pooperacyjnego lub urazowego stosowany w Klinice Chirurgii Klatki Piersiowej w Zabrze



Ryc. 2. Algorytm leczenia chłonnokotoku spowodowanego nowotworem śródpiersia stosowany w Klinice Chirurgii Klatki Piersiowej w Zabrze

nych kończą się wysokim, bo wynoszącym 80–100%, powodzeniem terapeutycznym. Śmiertelność wśród chorych z chłonnokotkiem w wysoko specjalistycznych ośrodkach oscyluje wokół 10%.

Na podstawie doświadczenia kliniki oraz przeglądu piśmiennictwa pozwalamy sobie na zaproponowanie algorytmu postępowania z chorym, u którego wystąpił chłonnokotek pourazowy (ryc. 1).

Inny natomiast powinien być schemat leczenia chłonnokotoku spowodowanego naciekiem nowotworowym pp. Proponujemy sposób postępowania przedstawiony na rycinie 2., zaznaczając jednocześnie, że wyniki leczenia tego schorzenia nie są tak dobre jak w przypadku chłonnokotoku pourazowego.

Zamierzeniem autorów prezentowanego doniesienia była chęć omówienia istotnych problemów z zakresu sposobów leczenia chłonnokotoku, a także podzielenia się własnymi doświadczeniami i przemyśleniami odnoszącymi się do tego wcale nietatwego zagadnienia.

Piśmiennictwo

- Kilic D, Sahin E, Gulcan O, Bolat B, Turkoz R, Hatipoglu A. Octreotide for treating chylothorax after cardiac surgery. *Tex Heart Inst J* 2005; 32: 437-439.
- McGrath EE, Blades Z, Anderson PB. Chylothorax: aetiology, diagnosis and therapeutic options. *Respir Med* 2010; 104: 1-8.
- Maldonado F, Cartin-Ceba R, Hawkins FJ, Ryu JH. Medical and surgical management of chylothorax and associated outcomes. *Am J Med Sci* 2010; 339: 314-318.
- Talwar A, Lee HJ. A contemporary review of chylothorax. *Indian J Chest Diss Allied Sci* 2008; 50: 343-351.
- Smoke A, Delegge MH. Chyle leaks: consensus on management? *Nutr Clin Pract* 2008; 23: 529-532.
- Cevese PG, Vecchioni R, D'Amico DF, Cordiano C, Biasiato R, Favia G, Farelo GA. Postoperative chylothorax. Six cases in 2,500 operations, with a survey of the world literature. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975; 69: 966-971.
- Shimizu K, Yoshida J, Nishimura M, Takamochi K, Nakahara R, Nagai K. Treatment strategy for chylothorax after pulmonary resection and lymph node dissection for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124: 499-502.
- Kamiya K, Unno N, Konno H. Intraoperative indocyanine green fluorescence lymphography, a novel imaging technique to detect a chyle fistula after an esophagectomy: report of a case. *Surg Today* 2009; 39: 421-424.
- Watanabe A, Koyanagi T, Nakashima S, Higami T. Supradiaphragmatic thoracic duct clipping for chylothorax through left-sided video-assisted thoracoscopic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31: 313-314.
- Paul S, Altorki NK, Port JL, Stiles BM, Lee PC. Surgical management of chylothorax. *Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 57: 226-228.
- Bölükbas S, Kudelin N, Dönges T, Schirren J. Therapy management of chylothorax. *Chirurg* 2010; 81: 255-263.
- Pandey R, Lee DF. Laparoscopic ligation of the thoracic duct for the treatment of traumatic chylothorax. *J Laparoendosc Adv Surg Tech* 2008; 18: 614-615.
- Christodoulou M, Ris HB, Pezzetta E. Video-assisted right supradiaphragmatic thoracic duct ligation for non-traumatic recurrent chylothorax. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29: 810-814.
- Itkin M, Kucharczuk JC, Kwak A, Terrotola SO, Kaiser LR. Nonoperative thoracic duct embolization for traumatic thoracic duct leak: experience in 109 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 139: 584-589.
- Jianjun Q, Song Z, Yin L, Jia Z, Donglei L. Treatment of chylothorax with elemene. *Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 56: 103-105.