

2

“แขนขาเกร็ง กลอกตาขึ้นลงลำบากในหญิงวัย 40”

ผู้ป่วยหญิงไทยคู่อายุ 49 ปี ชาวอินเดีย

เพิ่งย้ายพำนักจากสหรัฐอเมริกามาประเทศไทยเมื่อ พ.ศ. 2546

มาตรวจเป็นครั้งแรกเมื่อ 2 กุมภาพันธ์ 2547

อาการสำคัญ

ขาแข็ง เดินไม่ได้มา 5 ปี

กลอกตาลำบากมา 2 ปี

ผู้ป่วยแข็งแรงสบายดีมาตลอดจน 6 ปีก่อนเริ่มปวดขาข้างขวาซึ่งแพทย์ที่สหรัฐฯ ให้การวินิจฉัยว่าเป็น sciatica ได้รับยาแก้ปวด อาการดีขึ้นบ้างต่อมาเริ่มมีปวดต้นคอข้างและขาแข็งๆ ทำให้เดินลำบากและช้าลง ได้รับการตรวจจากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางประสาทวิทยาที่สหรัฐฯ ให้การวินิจฉัยว่าเป็นโรคพาร์กินสันและได้ให้การรักษาด้วยยา levodopa & carbidopa แต่อาการผู้ป่วยไม่ดีขึ้น ผู้ป่วยเริ่มยืนและเดินลำบากมักจะล้มไปข้างหลังจนต้องใช้ไม้เท้า นอกจากนี้ขามักจะเป็นตะคริวตอนกลางคืนทำให้นอนหลับลำบาก ต่อมาแขนทั้ง 2 ข้างและลำตัวแข็งทำให้อาบน้ำและแต่งตัวเองไม่ได้

ในระยะ 2 ปีที่ผ่านมาสามีสังเกตเห็นผู้ป่วยกลอกตามองอะไรลำบาก โดยเฉพาะจะเหลือบมองขึ้นหรือมองลง ตาทั้ง 2 ข้างมักจะหลับ และเริ่มพูดไม่ค่อยชัด กลืนอาหารช้า

ไม่ทราบประวัติครอบครัวเพราะเป็นเด็กกำพร้า

ผู้ป่วยมีบุตร 2 คน ก่อนแต่งงานเคยทำงานเป็นผู้ชำนาญเรื่องเครื่องสำอาง สามีเป็นนักธุรกิจชาวอินเดีย

ผู้ป่วยเคยสูบบุหรี่วันละ 5 มวนแต่เลิกสูบบุหรี่ไปหลายปีแล้ว

ผู้ป่วยเริ่มมีแรงดันเลือดสูงเมื่อ 2 ปีก่อนและได้ยา amlodipine วันละ 10 มิลลิกรัม ทุกวัน

อภิปราย

ประวัติขาเกร็งและเดินลำบากเข้าได้กับกลุ่มอาการพาร์กินสันหรือ Parkinsonism การรักษาด้วย levodopa ไม่ได้ผล อาการกลับเป็นมาขึ้นจึงทำให้นึกถึงโรคอื่นๆ ที่ทำให้แขนขาเกร็ง ลำตัวแข็ง ยืนลำบากและล้มง่าย โรคที่ต้องนึกถึงได้แก่

1) โรควิลสัน ซึ่งสัญญาณโรคทางคลินิกที่ต้องไม่ลืมมองหา ก็คือ Kayser-Fleischer ring (เอกสารหมายเลข 1) แต่ผู้ป่วยด้วยโรควิลสันมักจะมีอาการอื่น

2) Postencephalitic Parkinsonism หรือกลุ่มอาการพาร์กินสันหลังเป็นโรคสมองอักเสบซึ่งอาจเกิดขึ้นหลังจากนั้น 10-20 ปีมาแล้วได้และอาจจะไม่มีประวัติเป็นไข้สูง ชี้นชัดเจนในอดีต ผู้ป่วยพวกนี้มักจะมีอาการตากลอกค้าง (oculogyric crisis) และอาการมักจะไม่ดีขึ้นมากหลังผู้ป่วยได้ยา levodopa

3) Multiple system atrophy (MSA) ซึ่งเป็นโรคประสาทเสื่อมหลายที่ ได้แก่ basal ganglia, pons, cerebellum และ autonomic nervous system ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ประมาณ 2 ใน 3) จะมีอายุอยู่ระหว่าง 45-60 ปี (เอกสารหมายเลข 2) มักจะมาด้วยอาการเกร็งและหกล้มง่ายแบบนี้ แต่

มักจะมีอาการหน้ามืดหรือเป็นลมเวลาลุกขึ้นยืนจากท่านั่งเพราะมี orthostatic hypotension มีอาการกั้นปัสสาวะไม่อยู่หรือไม่มีเหงื่อออกร่วมด้วย

4) Corticobasal degeneration (CBD) โรคสมองเสื่อมที่มักจะพบในผู้ป่วยที่อายุ 60 ปีขึ้นไป ผู้ป่วยมักจะมีแขนกระตุกหรือบิดร่วมด้วย (เอกสารหมายเลข 3)

และ 5) Progressive supranuclear palsy (PSP) ซึ่งน่านึกถึงมากที่สุดในการวินิจฉัยผู้ป่วยรายนี้ ในผู้ป่วยเด็กหรือวัยรุ่นที่มีอาการแบบนี้ยังมีโรคอื่นๆ ต้องนึกถึง เช่น โรค Hallervorden-Spatz ซึ่งเป็นโรคทางพันธุกรรมและโรค Huntington ซึ่งเริ่มเป็นในผู้ใหญ่ได้ตั้งแต่วัยเด็ก ผู้ป่วยที่เคยบันทึกไว้แล้ว (เอกสารหมายเลข 4)

ผลการตรวจร่างกายโดยเฉพาะการกลอกตาจะช่วยได้มาก

ผลการตรวจร่างกาย

Wt. 83 kgs Ht. 157 cms
PR 72 regular BP 140/90
rather immobile, expressionless face with frequent closure of eyelids
Palmomental reflexes ++ ++
no grasp reflex
Fundi √ no K-F ring

EOM's : lack of upward and downward gaze
 lateral gaze to either side full

no jaw jerk

Limbs : no tremor

moderately increased tone on both sides

SJ ++ ++

BJ ++ ++

TJ ++ ++

KJ ++ ++

AJ ++ ++

P ↑ ↑

Stance : unable to stand without support

อภิปราย (ต่อ)

สัญญาณโรคที่ผิดปกติที่สำคัญอยู่ที่ tone กล้ามเนื้อแขนขาเพิ่มผิดปกติและการกลอกตาขึ้นและลงไม่ได้

Tone หมายถึง แรงต้านต่อการเหยียดกล้ามเนื้อ ในผู้ป่วยรายนี้เพิ่มขึ้นผิดปกติ ซึ่งแบ่งออกได้เป็น 3 แบบ

1) สภาพกล้ามเนื้อหดเกร็ง (spasticity) ซึ่งเป็นผลจากมีรอยโรคที่ corticospinal หรือ pyramidal tract ที่บางครั้งเรียกว่า upper motor neuron เวลาตรวจผู้ป่วยที่มีรอยโรคนี้โดยการเหยียดหรืออแขนที่ข้อศอกจะรู้สึกว่าแรงต้านไม่เท่ากัน เวลาอแขนเข้าจะรู้สึกทำได้ง่ายในขณะที่เมื่อผู้ตรวจพยายามเหยียดปลายแขนออกจะมีแรงต้านในช่วงแรกแต่ในตอนช่วงหลังจะเหยียดปลายแขนออกได้ง่ายเหมือนนั่งมีดพับ จึงเรียกแรงต้านต่อการเหยียดแบบนี้ว่า clasp-knife

2) สภาพกล้ามเนื้อแข็งเกร็งแบบ cogwheel ที่แรงต้านต่อการเหยียดเพิ่มขึ้นสม่ำเสมอขณะที่ผู้ตรวจพยายามงอหรือเหยียดปลายแขนแต่ขณะที่ทำจะรู้สึกว่สะดุดนิดๆ เหมือนขยับวงล้อกลมที่มีซี่แหลมเล็กๆ รอบวง cogwheel rigidity เป็นสัญญาณโรคที่เกิดจากมีความผิดปกติที่ basal ganglia

โดยเฉพาะที่ substantia nigra ความรู้สึกสะดุดๆ นิดๆ ที่กล่าวถึงเป็นผลจากการที่มีอาการสั่น (vibration หรือ tremor) ในกล้ามเนื้อที่ตรวจเป็นสัญญาณโรคที่พบในโรคพาร์กินสันถึงแม้ว่าอาการสั่นนั้นอาจจะมองไม่เห็น

3) สภาพกล้ามเนื้อแข็งเกร็งแบบ plastic หรือ lead-pipe เป็นสัญญาณโรคที่พบในโรคที่เกิดที่ basal ganglia คล้ายกับ (2) แต่ไม่มีอาการสั่น ความรู้สึกที่ผู้ตรวจผู้ป่วยที่มีสภาพกล้ามเนื้อแข็งเกร็งแบบนี้จึงเหมือนกับการพยายามงอข้อหรือเส้นลวดที่มีแรงต้านโดยไม่สะดุดเหมือน (2) เพราะไม่มีอาการสั่นร่วมด้วย Plastic หรือ lead-pipe rigidity เป็นลักษณะที่พบในกลุ่มอาการ Parkinsonism จากสาเหตุอื่นดังผู้ป่วยรายนี้

Tone ในผู้ป่วยรายนี้เป็นลูกผสมระหว่าง (1) และ (3) ดังที่ทราบได้จากการที่ deep tendon reflexes ไวผิดปกติและมี Babinski sign

ผู้ป่วยกลอกตาขึ้นลงตามที่ตั้งใจไม่ได้ เป็น supranuclear palsy จึงให้การวินิจฉัยว่าผู้ป่วยเป็นโรค progressive supranuclear palsy (PSP) ที่สหรัฐอเมริกา ผู้ป่วยได้รับการตรวจเลือดอย่างมากมายรวมทั้ง ceruloplasmin ซึ่งได้ 36 mg/dl (ค่าปกติ 18-42) ได้ทำ MRI รวมทั้ง PET scan ซึ่งใช้ fluorine-18 L-DOPA ซึ่งพบว่า L-DOPA uptake ที่ caudate nucleus และ putamen ทั้ง 2 ข้างลดลงผิดปกติไม่เข้ากับโรคพาร์กินสัน (PD) แต่ไม่สามารถแยกโรคระหว่าง PSP, MSA และ CBD ได้ !

ในช่วงหลังปี 1950 เป็นต้นไป PSP เป็นชื่อที่นายแพทย์ Clifford Richardson ประสาทแพทย์ที่เมือง Toronto ประเทศแคนาดา ใช้เรียกกลุ่มอาการทางคลินิกที่ประกอบด้วย supranuclear ophthalmoplegia, pseudobulbar palsy, axial dystonia, limb rigidity และ dementia ผู้ป่วยบางรายมี cerebellar และ pyramidal signs ด้วย (เอกสารหมายเลข 5 และ 6) ซึ่งที่จริงแล้วก่อนหน้านั้นมี รายงานผู้ป่วยประปรายตั้งแต่ปี ค.ศ. 1904 (เอกสารหมายเลข 7) แต่ไม่มีผู้ใดติดตามศึกษาอย่างละเอียด Richardson ติดตามผู้ป่วยอยู่หลายปีจนเมื่อปี ค.ศ. 1962 ผู้ป่วย 7 จากจำนวน 9 รายถึงแก่กรรม Richardson จึงสนับสนุนให้นายแพทย์ Olszewski พยาธิแพทย์ทางประสาทวิทยาและนายแพทย์ John Steele ศึกษาพยาธิสภาพที่สมองในผู้ป่วยเหล่านั้นจนมีรายงานที่สำคัญตีพิมพ์ (เอกสารหมายเลข 8) ยืนยันว่า PSP เป็นโรคที่มีเอกลักษณ์ทางคลินิก เนื่องจากลักษณะอาการทางคลินิกในผู้ป่วยด้วยโรคนี้มีมากกว่าการกลอกตาผิดปกติ จึงมักนิยมเรียก PSP ว่า Steele-Richardson-Olszewski syndrome จนเมื่อไม่นานมานี้แพทย์เลิกนิยมใช้ชื่อบุคคลเป็นชื่อโรคจึงหวนกลับมาใช้ PSP อีกจนปัจจุบัน

ผู้ป่วยด้วย PSP มักจะเริ่มมีอาการเมื่ออายุ 45 ปีไปแล้ว โดยพบในอายุระหว่าง 45 ถึง 73 ปี (เฉลี่ย 55 ปี) พบได้ทั้งชายและหญิงแต่พบในผู้ชายบ่อยกว่า อาการที่นำผู้ป่วยไปพบแพทย์ได้แก่ การเดินที่ผิดปกติ ล้มง่าย ตามัว พูดไม่ชัด กลืนอาหารลำบากและบุคลิกเปลี่ยนไป ตรวจจะพบแขนขา คอแข็งเกร็งและกลอกตาลำบากดังผู้ป่วยรายนี้ สัญญาณโรคที่พบเสมอก็คือการกลอกตาทั้ง 2 ข้างขึ้นไม่ได้ บางราย ผู้ป่วยจะปิดตาแน่นสนิทเพราะมี blepharospasm บางรายตั้งใจจะลืมตาแต่กระทำไม่ได้ (apraxia of eyelid opening) (เอกสารหมายเลข 9 และ 10) บางรายประสงค์จะหลับตาแต่กระทำไม่ได้ (apraxia of eyelid closure) ก็มีเช่นกัน (เอกสารหมายเลข 11) หน้าผู้ป่วยมักจะเฉยไร้อารมณ์บางครั้งน้ำลายไหล พูดไม่ชัดเสียงค่อย พูดไม่มีความจนคนฟังไม่ได้ยิน (anarthria) คอมักจะแข็ง หน้ามักจะแดงเพราะกล้ามเนื้อที่ต้นคอด้านหลังหดเกร็ง ผู้ป่วยขยับแขนขาช้ามาก แทบจะไม่พบอาการมือหรือแขนสั่นเหมือนผู้ป่วยด้วย โรคพาร์กินสัน ผู้ป่วยที่มีปัญหาทางการพูด

ล้มน้ำลาย เห็นภาพซ้อนภายในปีแรก และการกลืนอาหารที่จำเป็นต้องให้อาหารโดยเจาะกระเพาะภายใน 2 ปี มักจะมีอายุสั้น (เอกสารหมายเลข 12)

ในผู้ป่วย PSP ยา levodopa, dopamine agonist หรือยา anticholinergic มักใช้ไม่ได้ผลดีเท่าไรนัก สำหรับผู้ป่วยรายนี้ผมให้ pramipexole อยู่

เนื่องจากการวินิจฉัย PSP ขึ้นอยู่กับลักษณะอาการทางคลินิกเป็นสำคัญจึงมีคนพยายามใช้ MRI scan ช่วย ผู้ป่วย PSP มักจะมีความผิดปกติทางจิตประสาทโดยประสาทยิสัย (cognitive domain) ที่บกพร่องมักได้แก่การดำเนินการปฏิบัติ (executive function) และความใส่ใจ (attention) จึงมีผู้ใช้ voxel based morphometry (VBM) โดย MRI มาศึกษาทำผังสมองกลีบหน้าที่เหี่ยวฝ่อในผู้ป่วย PSP โดยพบรูปแบบที่อาจช่วยยืนยันการวินิจฉัยโรคนี้ได้ (เอกสารหมายเลข 13 และ 14) นอกจากนี้ยังมีรายงานแนะนำการวัด superior cerebellar peduncle จากภาพ MRI อาจช่วยได้เช่นกัน (เอกสารหมายเลข 15 และ 16)

PSP เป็นโรคที่แพทย์ทั่วไป อายุรแพทย์หรือแม้กระทั่งประสาทแพทย์ไม่ค่อยรู้จักดีเท่าโรคพาร์กินสัน แม้กระทั่งในยุโรปและสหรัฐอเมริกาที่มีผู้รายงานคนตายด้วยโรคนี้เพิ่มขึ้นทุกปีซึ่งอาจจะ เป็นเพราะแพทย์รู้จักโรคนี้กันมากขึ้นหรือโรคนี้อาจจะมีอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นก็เป็นได้ (เอกสารหมายเลข 17) มีรายงานการศึกษาที่ลอนดอนว่า PSP มีความชุกเมื่อปรับอายุแล้ว (age-adjusted prevalence) ที่ 6.4 ต่อแสนคนในขณะที่ MSA อยู่ที่ 4.4 หรืออีกนัยหนึ่งก็คือพบ PSP ประมาณ 1 ต่อ 15,000 คนและ MSA 1 ต่อ 25,000 คน (เอกสารหมายเลข 18) นับตั้งแต่สำเร็จเป็นแพทย์เมื่อปี ค.ศ. 1959 จนปัจจุบัน ผมเคยพบผู้ป่วย PSP ไม่เกิน 10 ราย MSA 4-5 ราย แต่ผู้ป่วยด้วยโรคพาร์กินสันคงจะ เกิน 100 ราย ขณะนี้ติดตามดูผู้ป่วย PSP อยู่ 2 รายรวมทั้งรายนี้

ปัจจุบันมีผู้สนใจศึกษาวิจัยสาเหตุทางพันธุกรรมของ PSP กันมากดังที่ทราบกันแล้วว่า โรคสมองเสื่อม เช่น โรคอัลไซเมอร์และ PSP เกิดการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพทำให้มีโปรตีนชื่อ tau ซึ่งมีหน้าที่ทำให้ microtubule อยู่ในสภาพที่มั่นคงผิดปกติโดยไปรวมตัวกันอยู่มากเป็น neurofibrillary tangles หรือ NFTs รวมเรียกโรคสมองเสื่อมกลุ่มนี้ว่า tauopathies (เอกสารหมายเลข 19) ในโรค PSP มีผู้ค้นพบว่า gene ที่ควบคุมการสร้าง tau ชื่อ Saitohin gene ผิดปกติโดยมีการกลายพันธุ์เกิดขึ้น (เอกสารหมายเลข 20 และ 21)

ก่อนจบเรื่อง PSP ผมขอบันทึกให้แพทย์รุ่นน้องๆ ทราบด้วยว่าผู้ป่วยไทยที่เป็น PSP รายแรกรายงานโดย นายแพทย์ John Steele ในจดหมายเหตุทางแพทย์ฯ เมื่อปี ค.ศ. 1970 (เอกสาร หมายเลข 22) ผู้ป่วยเป็นชาวนาชายจากจังหวัดพิจิตร อายุ 54 ปี จากโรงพยาบาลสถาบันประสาท พญาไท ผู้อ่านอาจแปลกใจว่าทำไมนายแพทย์ John Steele จึงมาที่เมืองไทย ! John เป็นแพทย์รุ่น ราวคราวเดียวกับผมถูกรัฐบาลคานาดาส่งมาช่วยโรงพยาบาลประสาท พญาไท ตามโครงการร่วมมือไทย-คานาดา ซึ่งเป็นความริเริ่มของศาสตราจารย์นายแพทย์ประสพ รัตนากร ผู้ก่อตั้งโรงพยาบาลสถาบันนั้น หลังจากสำเร็จ การฝึกอบรมเป็นแพทย์ประจำบ้านที่มหาวิทยาลัยโตรอนโต (ซึ่งขณะปฏิบัติงานกับ นายแพทย์ Richardson ได้ศึกษาและรายงานโรคนี้ไว้) John มาหลังจากผมกลับจากศึกษาและ ฝึกอบรมที่อังกฤษประมาณ 2-3 ปี ทำงานอยู่ในเมืองไทยประมาณปีเศษๆ จึงคุ้นเคยกับผม หลังจากนั้น John เกิดเบื่อชีวิตในคานาดาจึงสมัครใจ ไปทำงานที่เกาะ Guam ผมยังจำได้ว่า John ได้ขอให้ผม เขียนสนับสนุนเขาซึ่งเขาก็ได้ตั้งรกรากอยู่ที่นั่น จนปัจจุบันนี้และเมื่อ 2 ปีก่อนก็ยังเคยส่งต่อผู้ป่วยจาก ที่นั่นมาให้ผมช่วยดูแลด้วย

แนะนำเอกสาร

- 1) อรรถสิทธิ์ เวชชาชีวะ “ชายหนุ่มทำอะไรเชื่องช้าและลึนแข็ง” เรียนอายุรศาสตร์จากกรณี ผู้ป่วย เล่ม 1 บริษัท ซีล็คโรดพับบลิชเอร์เอเยนซี จำกัด. พ.ศ. 2544 หน้า 47-58.

- 2) Quinn N. Multiple system atrophy – the nature of the beast. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1989; 52: 78-89.
- 3) Gibb WRG, Luthert PJ, Marsden CD. Corticobasal degeneration. *Brain*. 1989; 112: 1171-92.
- 4) อรรถสิทธิ์ เวชชาชีวะ “ลี้ม่ง่าย ชาแขนกระตุกทั้งพี่น้อง” เรียนอายุรศาสตร์จากกรณีผู้ป่วยเล่ม 4 บริษัท ซิลค์โรดพับบลิเชอร์เอเยนซี จำกัด. พ.ศ. 2547 หน้า 101-19.
- 5) Richardson JC, Steele J, Olszewski J. Supranuclear ophthalmoplegia, pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. *Trans Am Neurol Ass*. 1963; 88: 25-7.
- 6) Richardson JC. Progressive supranuclear palsy – ocular, facial and bulbar. *J Neurosurg*. 1966; 24: 281-3.
- 7) Steele JC. Progressive supranuclear palsy. *Brain*. 1972; 95: 693-704.
- 8) Steele JC, Richardson JC, Olszewski J. Progressive supranuclear palsy. *Archs Neurol*. 1964; 10: 333-59.
- 9) *N Engl J Med*. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 32-1975. 1975; 293: 346-52.
- 10) Dehaene I. Apraxia of eyelid opening in Progressive Supranuclear Palsy. *Ann Neurol*. 1984; 15: 115-6.
- 11) Russell RWR. Supranuclear palsy of eyelid closure. *Brain*. 1980; 103: 71-82.
- 12) Nath U, Ben-Schlomo Y, Thomson RG, Lees AJ, Burn DJ. Clinical features and natural history of progressive supranuclear palsy: a clinical cohort study. *Neurology* 2003; 60: 910-6.
- 13) Brenneis C, Seppi K, Schocke M, Benke T, Wenning GK, Poewe W. Voxel based morphometry reveals a distinct pattern of frontal atrophy in progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 75: 246-9.
- 14) Padovani A, Borroni B, Brambati SM, Agosti C, Broli M, Alonso R, et al. Diffusion tensor imaging and voxel based morphometry study in early progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77: 457-63.

- 15) Paviour DC, Price SL, Stevens JM, Lees AJ, Fox NC. Quantitative MRI measurement of superior cerebellar peduncle in progressive supranuclear palsy. *Neurology*. 2005; 64: 675-9.
- 16) Oba H, Yagishita A, Terada H, Barkovich AJ, Kutomi K, Yamauchi T, et al. New and reliable MRI diagnosis for progressive supranuclear palsy. *Neurology*. 2005; 64: 2050-5.
- 17) Nath U, Thomson R, Wood R, Ben-Schlomo Y, Lees A, Rooney C, et al. Population based mortality and quality of death certification in progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76: 498-502.
- 18) Schrag A, Ben-Schlomo Y, Quinn NP. Prevalence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy : a cross-sectional study. *Lancet*. 1999; 354: 1771-5.
- 19) Golbe LI. Progressive supranuclear palsy in the molecular age. *Lancet*. 2000; 356: 870-1.
- 20) de Silva R, Hope A, Pittman A, Weale ME, Morris HR, Wood NW, et al. Strong association of the Saitohin gene Q7 variant with progressive supranuclear palsy. *Neurology*. 2003; 61: 407-9.
- 21) Pastor P, Ezquerra M, Perez JC, Chakraverty S, Norton J, Racette BA, et al. Novel haplotypes in 17q21 are associated with progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol*. 2004; 56: 249-58.
- 22) Steele JC. Progressive supranuclear palsy. Report of a Thai patient. *J Med Assoc Thai*. 1970; 53: 364-9.